

# Le chlore est-il vraiment néphrotoxique ?

## Is Chloride Really Nephrotoxic?

J.-P. Quenot · A. Dargent · A. Large · P. Andreu · J.-B. Roudaut · J.-P. Rigaud · S.D. Barbar

Reçu le 10 juin 2017 ; accepté le 2 octobre 2017  
© SRLF et Lavoisier SAS 2017

**Résumé** Les guidelines internationaux recommandent l'utilisation précoce en première intention des cristalloïdes comme solutés de remplissage dans la prise en charge du sepsis et du choc septique. Cette recommandation est accompagnée d'une mise en garde concernant la nécessité de surveiller le taux de chlore dans le sang en raison de l'implication possible de cet anion dans l'apparition d'une acidose métabolique, mais également d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) par un mécanisme de vasoconstriction de l'artériole afférente. Dans la littérature, de nombreuses études observationnelles comparant NaCl 0,9 % et solutés « balancés » semblent plutôt contradictoires lorsqu'il s'agit de rechercher un lien de cause à effet entre une l'hyperchlorémie et la survenue d'une IRA ou la mortalité. Par contre, seules deux grandes études, randomisées et contrôlées, chez des patients

de réanimation ont évalué le NaCl 0,9 % et un soluté « balancé » (Ringer Lactate<sup>®</sup> et/ou Plasma-Lyte<sup>®</sup>) sans qu'aucune différence significative ne soit retrouvée entre les deux groupes sur la fréquence de survenue d'une IRA, le recours à une épuration extrarénale ou la mortalité. Les recherches doivent probablement s'orienter vers l'identification de situations à risque et/ou vers la détermination des quantités de cristalloïdes à perfuser.

**Mots clés** Chlore · Insuffisance rénale aiguë · Réanimation

**Abstract** International guidelines recommend the early first-line use of crystalloids for fluid loading in the management of sepsis and septic shock. However, this recommendation is accompanied by a warning regarding the need to monitor blood chloride levels due to the possible involvement of chloride in the occurrence of metabolic acidosis and acute kidney injury by mechanism of vasoconstriction of the afferent arterioles. In the literature, numerous observational studies comparing sodium chloride (NaCl 0.9%) and so-called “balanced” solutions have yielded conflict results as regards with the possible causal relationship between hyperchloremia and occurrence of acute kidney injury or death. Only two large randomized, controlled studies in critically ill patients comparing NaCl 0.9% and a “balanced” solution (Ringer Lactate<sup>®</sup> and/or Plasma-Lyte<sup>®</sup>) failed to find any significant difference between the two groups in terms of frequency of acute kidney injury, need for renal replacement therapy or death. Future research should probably focus on identifying situations at risk, or on determining the quantities of crystalloids that it is appropriate to administer.

**Keywords** Chloride · Acute kidney injury · Intensive care unit

## Introduction

Le sepsis entraîne une fuite de liquide intravasculaire ainsi qu'une vasodilatation artérielle et veineuse responsable

---

J.-P. Quenot (✉) · A. Dargent · A. Large · P. Andreu · J.-B. Roudaut  
Service de médecine intensive-réanimation,  
CHU François-Mitterrand,  
14, rue Paul-Gaffarel, F-21000 Dijon, France  
e-mail : jean-pierre.quenot@chu-dijon.fr

J.-P. Quenot  
Équipe Lipness, UMR 1231, Inserm,  
université de Bourgogne-Franche-Comté,  
F-21000 Dijon, France

Centre d'investigation clinique 1432,  
faculté de médecine de Dijon,  
F-21000 Dijon, France

A. Dargent  
Équipe Lipness, UMR 866, Inserm,  
université de Bourgogne-Franche-Comté,  
F-21000 Dijon, France

J.-P. Rigaud  
Service de réanimation polyvalente,  
centre hospitalier de Dieppe,  
avenue Pasteur, F-76202 Dieppe, France

S.D. Barbar  
Unité de réanimation médicale, CHU de Carémeau,  
place du Professeur-Robert-Debré, F-30029 Nîmes, France

d'une hypovolémie avec chute de la pression artérielle et hypoperfusion tissulaire [1,2]. Le remplissage vasculaire est la première mesure à effectuer pour accroître la volémie (= volume sanguin efficace) et rétablir une hémodynamique adéquate parallèlement au contrôle du foyer infectieux [3]. Il s'agit de l'intervention thérapeutique la plus pratiquée dans les situations d'urgences vitales, que ce soit en préhospitalier, aux urgences ou en réanimation [4,5]. En l'absence de cette mesure correctrice, l'état clinique du patient peut évoluer vers un tableau de défaillances multiviscérales, avec une mortalité de 30 à 50 % [2,6,7].

Il y a encore quelques années, le clinicien avait le choix entre plusieurs types de solutés de remplissage vasculaire : les colloïdes naturels comme l'albumine, les colloïdes de synthèse (HEA, gélatines, dextrans) et les cristalloïdes [8]. Les données récentes de la littérature médicale ont conduit à restreindre ce choix en raison :

- d'une absence de supériorité en termes de mortalité et du coût pour l'albumine [9,10] ;
- d'une augmentation du risque d'insuffisance rénale aiguë (IRA), de recours à une épuration extrarénale (EER) et de mortalité pour les HEA chez les patients septiques et hospitalisés en réanimation, entraînant une suspension de ces produits en juin 2013 par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) [1,8] ;
- d'une absence de preuve d'efficacité pour les gélatines ainsi que de l'existence d'effets secondaires importants pour les dextrans (troubles de la coagulation, IRA) [8,11].

Les recommandations internationales proposent maintenant en première intention l'utilisation précoce des cristalloïdes comme solutés de remplissage dans la prise en charge du

sepsis et du choc septique [3]. De même, les sociétés savantes françaises (SRLF-SFAR) recommandent les cristalloïdes aux colloïdes pour la prévention non spécifique de l'IRA au cours du remplissage vasculaire, avec une préférence pour les solutions « balancées », en cas de remplissage vasculaire important [12].

L'objectif de cet article est de faire le point sur l'état des connaissances concernant le rôle potentiel du chlore dans la survenue d'une IRA.

## Caractéristiques des cristalloïdes actuellement disponibles

Parmi les cristalloïdes disponibles, on distingue le NaCl 0,9 %, habituellement et à tort appelé « sérum physiologique » ou « sérum salé isotonique », qui en réalité n'est ni physiologique ni isotonique, mais plutôt discrètement hypertonique (osmolarité à 308 mOsm/l), avec une concentration supraphysiologique en anions chlore (154 mmol/l) — concentration 50 % plus importante que celle du plasma — et les solutés dits « balancés » (ou équilibrés par rapport au plasma), avec des concentrations en anions chlore proches de celles du plasma (de 98 à 127 mmol/l) (Tableau 1). Pour garantir la stabilité de ces solutés, les fabricants utilisent des tampons. Ceux-ci peuvent avoir des effets secondaires. Ainsi, l'acétate pourrait entraîner une vasodilatation et des effets inotropes négatifs, alors que la présence de lactate pourrait diminuer la réponse inflammatoire dans des modèles expérimentaux, sans qu'il y ait de retentissement sur le plan clinique [13-16]. À noter que la présence de potassium dans le Ringer Lactate<sup>®</sup> ne semble pas entraîner de risque surajouté d'hyperkaliémie [17]. De

**Tableau 1** Composition en électrolytes des principaux solutés cristalloïdes disponibles en France, exprimée en mmol/l sauf pour le SID en mEq/l et l'osmolarité en mOsm/l

Composition	Plasma humain	NaCl 0,9 %	Solutions balancées		
			Ringer Lactate <sup>®</sup>	Plasma-Lyte <sup>®</sup>	Isofundine
Osmolarité	291	308	280	295	309
Na <sup>+</sup>	135-145	154	131	140	145
K <sup>+</sup>	4,5-5,0	—	5,0	5,0	4,0
Ca <sup>2+</sup>	2,2-2,6	—	2,0	—	2,5
Mg <sup>2+</sup>	0,8-1,0	—	—	3,0	1,0
Cl <sup>-</sup>	94-111	154	111	98	127
Acétate	—	—	—	27,0	24,0
Lactate	1-2	—	29	—	—
Malate	—	—	—	—	5,0
Gluconate	—	—	—	23	—
SID in vivo	40	0	28	50	29
pH	7,40	4,5-7,0	6,0-7,5	5,1-5,9	6,5-8,0

même, l'osmolalité plus faible du Ringer Lactate® n'a pas de conséquences sur le plan clinique, même si celui-ci est en théorie contre-indiqué en cas de traumatisme cérébral [18]. Actuellement, le NaCl 0,9 % est le cristalloïde le plus prescrit pour le remplissage vasculaire en réanimation [5,19].

## Concept d'acidose hyperchlorémique

Pour interpréter un trouble acidobasique, l'approche traditionnelle d'Henderson-Hasselbalch repose sur l'action de masse à l'équilibre du CO<sub>2</sub> et sur le lien qui existe entre la variation du bicarbonate plasmatique et le taux d'acides forts ( $\text{pH} = 6,10 + \log [\text{HCO}_3^-]/0,03 \times \text{PaCO}_2$ ) [20]. À cette approche classique, on doit rajouter l'interprétation complémentaire de l'équilibre acidobasique selon le concept électrochimique de Stewart développé dans les années 1970 [21]. Dans le cadre de ce concept, la concentration en H<sup>+</sup> et en bicarbonate dans le sang est dépendante de plusieurs facteurs : du *strong ion difference* (SID) qui est la différence entre tous les cations forts et les anions forts plasmatiques, de la PaCO<sub>2</sub> et de la masse totale des acides faibles (albuminate et phosphate) appelée Atot. Au lit du patient, on peut utiliser une formule simplifiée (ne tenant pas compte d'Atot), le SID apparent (mEq/l) étant :  $[\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{++} + \text{Mg}^{++}] - [\text{Cl}^- + \text{lactate}] = 40 \pm 2$  mEq/l. Cette formule, bien que moins utilisée en pratique clinique, est plus complète que la mesure du trou anionique (TA) utilisée dans l'approche traditionnelle d'Henderson-Hasselbalch :  $\text{TA (mEq/l)} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = 12 \pm 2$  mEq/l. La baisse du SID peut être la résultante d'une hyperchlorémie, d'une accumulation d'anions forts (lactate, corps cétoniques ou autres anions indosés) ou d'une diminution des cations forts (surtout le Na<sup>+</sup>). Dans ce dernier cas, la dilution plasmatique du sodium s'accompagne d'une dilution proportionnelle du chlore, qui aboutit à une baisse plus marquée en valeur absolue du sodium que du chlore et donc au final à une baisse du SID. Ainsi, une diminution du SID traduit une acidose en rapport avec la présence d'acides forts en excès ou la diminution de cations normalement présents (Na<sup>+</sup>) et inversement. Le concept de Stewart peut apporter une analyse plus précise des troubles acidobasiques chez certains malades complexes de réanimation, notamment en cas d'hypoalbuminémie et d'hypernatrémie qui induisent une alcalose métabolique. Ainsi, tous les solutés qui ont un SID inférieur à 23–24 mEq/l (riches en chlore), dits solutés « non balancés », ont un effet acidifiant et inversement [22]. À noter que la présence dans le soluté d'autres anions tels que le gluconate ou l'acétate pour la stabilité du produit peut aussi induire une acidose métabolique dont l'effet sera plus bref en raison d'une métabolisation rapide de ceux-ci. Le SID est un paramètre difficile à gérer, car il peut être lui-même le résultat d'un processus physiologique ou compensatoire [23,24].

Les conséquences de l'administration de cristalloïdes, notamment sur l'équilibre acidobasique, ont fait l'objet d'une revue de la littérature médicale publiée en 2014 [25].

Chez des volontaires sains, mais également chez des patients en postopératoire, la sévérité de l'acidose était corrélée à la richesse du soluté en chlore, au volume de liquide administré et à la rapidité de perfusion [26]. La plus grande différence de pH a été retrouvée dans l'étude de Scheingraber et al., avec un pH à 7,28 avec le NaCl 0,9 % et à 7,40 avec le Ringer Lactate® après la perfusion de 60 ml/kg sur deux heures chez des patients en peropératoire [27]. Dans ce contexte, l'acidose est souvent transitoire si la fonction rénale est normale. En réanimation, l'acidose hyperchlorémique est présente chez 80 % des patients présentant une acidose métabolique, et l'administration de NaCl 0,9 % en est devenue la première cause [28,29]. Dans un modèle de chiens endotoxiques, Kellum et al. ont montré que le remplissage vasculaire par NaCl 0,9 % entraînait une acidose métabolique induite pour au moins un tiers par l'hyperchlorémie [30].

Cette acidose hyperchlorémique soulève deux questions pratiques principales. D'une part, faut-il la considérer comme la conséquence d'une instabilité hémodynamique persistante (par hypovolémie par exemple), ce qui induirait de fait l'administration supplémentaire de cristalloïdes qui aggraverait l'hyperchlorémie et l'acidose ? D'autre part, faut-il considérer cette hyperchlorémie comme potentiellement délétère sur le plan clinique ? D'un point de vue pratique, il est donc indispensable de distinguer l'acidose métabolique hyperchlorémique secondaire au remplissage vasculaire des acidoses organiques qui traduisent une souffrance tissulaire avec acidose lactique.

## Impact physiopathologique du chlore sur les reins

Le chlore est l'anion le plus abondant dans le compartiment extracellulaire, et sa régulation est assurée par les reins. La quantité de chlore excrétée dans les urines est dépendante de la quantité filtrée au niveau des glomérules et des échanges le long des néphrons. Dans les circonstances normales, plus de 60 % du chlore filtré est réabsorbé au niveau des tubules proximaux.

Alors qu'une hyperchlorémie peut être la conséquence d'une insuffisance rénale, plusieurs études suggèrent qu'elle puisse également induire une IRA.

## Plusieurs mécanismes semblent impliqués

L'hyperchlorémie peut entraîner une vasoconstriction de l'artériole afférente pouvant conduire à une diminution du débit de filtration glomérulaire par réduction de la

vélocité du flux sanguin rénal et de la perfusion corticale [31,32]. Cette vasoconstriction pourrait être liée à une libération du thromboxane et à une augmentation de la réponse aux vasoconstricteurs rénaux comme l'angiotensine II [33,34]. Il a été également retrouvé un effet de rétrocontrôle tubuloglomérulaire en rapport avec une augmentation de l'apport de chlore au niveau des tubules distaux majorant de fait l'effet vasoconstricteur de celui-ci [35]. Chez des volontaires sains, Chowdhury et al. ont montré que la perfusion de 2 l de NaCl 0,9 % entraînait une chute du débit sanguin rénal avec une diminution de la perfusion du cortex, ce qui n'était pas observé avec un cristalloïde dont la composition en chlore était proche de celle du plasma [32]. Cette diminution de perfusion tissulaire rénale pourrait être en rapport avec la présence d'œdème au niveau des cellules rénales, ce qui ne serait pas observé avec les solutions « balancées ». Cependant, la réduction de la perfusion rénale ne correspond pas forcément à une diminution des apports en O<sub>2</sub>, car les solutés riches en chlore ont tendance à acidifier le plasma, et selon l'effet Bohr [36] (diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène lors d'une diminution de pH), il n'est pas évident de savoir si le NaCl 0,9 % altère réellement l'apport en O<sub>2</sub> au niveau du tissu rénal comparé aux solutions dites « balancées » [22,37]. Dans des modèles expérimentaux, la perfusion de NaCl 0,9 % augmente le risque d'IRA, avec un effet pro-inflammatoire (augmentation de l'IL-6) par rapport à la perfusion de Plasma-Lyte<sup>®</sup> [38]. Cet effet pro-inflammatoire est également mis en évidence par Wu et al. qui montrent une augmentation de la *C-reactive protein* (CRP) et du syndrome inflammatoire de réponse systémique (SIRS) lors de la perfusion de NaCl 0,9 % comparé au Ringer Lactate<sup>®</sup> [14]. Les auteurs font un rapprochement entre cette inflammation générée et la survenue d'une IRA, ce qui est suggéré dans de nombreuses publications [39,40]. La validité de ces modèles expérimentaux reste débattue (incluant des néphrons isolés ou des reins dénervés), et les interventions réalisées en termes de perfusion de NaCl 0,9 % sont souvent très importantes. Une étude très récente comparant le Plasma-Lyte<sup>®</sup> au NaCl 0,9 % dans un modèle de rat en sepsis (ligature cœcale) ne montre aucune différence significative en ce qui concerne le débit artériel rénal, les résistances artérielles rénales et la fonction rénale évalués par les critères habituels malgré une acidose hyperchlorémique chez les rats perfusés avec du NaCl 0,9 % [41].

De même, sur des cultures de macrophages, Kellum et al ont montré que pour un même pH, l'acidose hyperchlorémique stimulait la réponse inflammatoire, alors que l'acidose lactique avait des effets inverses [42]. Ces effets biologiques pro-inflammatoires s'associent à une baisse de la pression artérielle moyenne chez des rats septiques, baisse qui est corrélée à l'élévation de la chlorémie [43].

## Impact du chlore sur la fonction rénale et la mortalité (Tableau 2)

Il s'agit d'études de cohortes observationnelles rétrospectives réalisées en réanimation et incluant, pour la plupart, des populations hétérogènes de patients [44-47]. Les résultats principaux de ces études montrent des résultats discordants selon les critères de jugement choisis et n'apportent aucune preuve en faveur d'une relation causale entre l'hyperchlorémie, l'IRA, le recours à une EER ou la mortalité.

## Stratégies pour limiter l'apport en chlore et impact clinique

Au vu des résultats contradictoires émanant des études observationnelles citées ci-dessus et des préconisations faites par les experts de privilégier les cristalloïdes pour le remplissage vasculaire chez les patients présentant un sepsis ou un choc septique, il était naturel qu'un débat s'ouvre concernant la sécurité d'utilisation des cristalloïdes et notamment du NaCl 0,9 % [3].

Dans une étude de type « avant-après » réalisée chez des patients hospitalisés en réanimation et nécessitant un remplissage vasculaire, Yunos et al. ont étudié l'influence du chlore sur la survenue d'une IRA [48]. Ils ont montré que 14 % des patients ont présenté une IRA à j7 (au stade de la classification RIFLE) dans la phase « avant », avec une stratégie dite « libérale en chlore » et utilisation préférentielle de NaCl 0,9 versus 8,4 % d'IRA dans la phase « après », avec une stratégie « restrictive en chlore » et utilisation préférentielle des solutés « balancés ». Malgré cette différence significative ( $p < 0,001$ ), l'interprétation de ces résultats doit rester prudente :

- l'étude était réalisée en ouvert et non randomisée ;
- il s'agissait d'une population très hétérogène, avec une majorité de patients chirurgicaux et moins de 10 % de patients souffrant de sepsis ou de choc septique ;
- aucune information n'était disponible sur les solutés reçus avant l'admission en réanimation.

Pour construire cette étude, les auteurs s'étaient appuyés sur des résultats préliminaires qui montraient qu'une utilisation restrictive de NaCl 0,9 % permettait de diminuer de manière significative l'incidence des acidoses métaboliques sévères fondées sur l'excès de bases et le pH [49].

Plus récemment, deux études randomisées, contrôlées de grande envergure ont comparé le NaCl 0,9 % à un soluté « balancé ». La première, réalisée par le groupe ANZICS (SPLIT), a comparé le NaCl 0,9 au Plasma-Lyte<sup>®</sup> 148 (cristalloïde avec tampon gluconate/acétate) chez des patients nécessitant un remplissage vasculaire [50]. Il n'existait aucune différence entre les deux groupes en ce qui concerne

<b>Tableau 2</b> Études de cohortes observationnelles rétrospectives évaluant l'impact du chlore sur la fonction rénale et/ou la mortalité		
<b>Auteurs, [réf]</b>	<b>Population, n patients</b>	<b>Résultats principaux</b>
Zhang et al. [42]	Non sélectionnée, 1 221	L'hyperchlorémie est associée à une augmentation de l'incidence d'IRa sans influence sur la mortalité
Neyra et al. [44]	Sepsis et choc septique, 1 940	L'hyperchlorémie est associée à une augmentation de la mortalité à l'hôpital, indépendamment de la survenue d'une IRa
Raghunathan et al. [52]	Choc septique, 6 730	Pas de différence significative en ce qui concerne la fréquence de l'IRa entre l'utilisation de NaCl 0,9 % et des solutés « balancés ». Par contre, les solutés « balancés » diminuent significativement la mortalité à j90, avec une relation avec les volumes perfusés
Suetrong et al. [45]	Sepsis et choc septique, 240	Il existe une relation statistiquement significative entre une variation de chlorémie > 5 mmol/l, le pic de chlore et la survenue d'une IRa (même en l'absence hyperchlorémie) sans influence par contre sur le recours à une EER ou la mortalité
Regenmortel et al [46]	Non sélectionnée, 6 480	L'hyperchlorémie est associée significativement à une augmentation de la mortalité à j30 et à l'hôpital
Tani et al [47]	Non sélectionnée, 448	La concentration en chlore n'est pas statistiquement liée avec le devenir des patients
Shaw et al. [54]	SIRS, 3 116	Les patients traités par NaCl 0,9 % avaient statistiquement plus souvent recours à une EER
Shaw et al. [55]	SIRS, 109 836	Une stratégie de remplissage avec des apports limités en chlore était associée significativement à une réduction de la mortalité à l'hôpital indépendamment des volumes administrés
Sen et al. [50]	Non sélectionnée, 4 710	Il n'existe aucune association entre la charge en chlore et la survenue d'une IRa. Par contre, chaque augmentation de 100 mEq de charge en chlore est associée significativement à une augmentation de 5,5 % de la mortalité à 1 an

IRa : Insuffisance rénale aiguë ; EER : épuration extrarénale ; SID : *strong ion difference* ; SIRS : *systemic inflammatory response syndrome*

le taux de créatininémie, la fréquence de l'IRa ou le recours à une EER, mais également la mortalité en réanimation et à l'hôpital. Dans cette étude, il s'agissait essentiellement de patients en période postopératoire dont seulement 4 % présentaient un sepsis. Il n'a pas été réalisé de mesure de la chlorémie ni de l'équilibre acidobasique, alors qu'il s'agissait d'un argument majeur pour la réalisation de cette étude.

La seconde étude (SALT) a comparé le NaCl 0,9 % à un soluté « balancé » (Ringer Lactate® ou Plasma-Lyte®) chez 974 patients non sélectionnés de réanimation [51]. Les auteurs ne retrouvaient aucune différence en ce qui concerne les taux d'urée et de créatinine plasmatiques, ni d'événement en rapport avec une IRa, et cela jusqu'à 30 jours après l'inclusion des patients dans l'étude. De même, il n'existait aucune différence de mortalité en réanimation et à l'hôpital entre les deux groupes.

Ces deux études randomisées, contrôlées malgré leurs qualités sur le plan méthodologique, sont à interpréter avec beaucoup de précautions en raison de volumes de cristalloïdes perfusés relativement faibles (médiane de 2 000 ml pour

l'étude SPLIT et de 1 500 ml pour l'étude SALT) et d'une population non sélectionnée de patients avec une faible gravité (mortalité < 10 % et recours à une EER chez 3 % des patients). Il est donc possible que les faibles quantités de NaCl 0,9 % perfusées fussent insuffisantes pour entraîner une toxicité sur la fonction rénale, ce qui semble être retrouvé dans l'étude SALT [51] où les patients ayant reçu de grandes quantités de NaCl 0,9 % présentent plus d'IRa. Des biais de classements peuvent également exister, ce qui ne permet pas de conclure à un lien de cause à effet entre perfusion de NaCl 0,9 % et IRa. Dans la littérature médicale, on retrouve plusieurs méta-analyses récentes évaluant l'impact du chlore sur la fonction rénale et sur le pronostic des patients admis en réanimation.

Dans la méta-analyse de Krajewski et al. ayant inclus 6 000 patients et 21 études (15 études randomisées contrôlées et 5 études observationnelles), les auteurs suggèrent que l'utilisation de solutions riches en chlore était associée à une augmentation de 60 % du risque de développer une IRa (risque relatif = 1,64 ; IC 95 % : 1,27–2,13 ;  $p < 0,001$ ) sans

aucune influence sur la mortalité [52]. Par contre, les résultats significatifs observés sur le plan statistique dépendaient uniquement de l'étude de Yunos et al. [48]. Ceux-ci avaient d'ailleurs retrouvé, lors d'analyses complémentaires, la présence de facteurs de confusion pouvant expliquer l'influence d'une restriction en chlore sur la survenue d'une IRA comme les caractéristiques des patients, l'expertise des médecins et l'effet Hawthorne pouvant expliquer les fluctuations de la prévalence de l'IRA entre les deux périodes de l'étude [53]. Il faut également souligner que dans la méta-analyse de Krajewski et al n'ont pas été prises en compte deux grandes études observationnelles qui auraient sans doute modifié les conclusions [54,55].

Une autre méta-analyse comparant l'utilisation de NaCl 0,9 % à celle des solutés « balancés » et comprenant cette fois-ci uniquement des études randomisées contrôlées chez des patients en choc septique (18 000 au total) n'a pas permis de mettre en évidence de différence en termes de recours à une EER [56]. Par contre, il existait une diminution de la mortalité avec l'utilisation des solutés « balancés ».

La dernière méta-analyse publiée à ce jour comparant également le NaCl 0,9 % aux solutés « balancés » et regroupant des études randomisées, contrôlées et des études observationnelles (15 000 patients au total) ne retrouve pas de différence entre les deux catégories de cristalloïdes que ce soit sur la dysfonction rénale ou la mortalité [57].

Deux études randomisées, contrôlées sont en cours pour évaluer l'impact du NaCl 0,9 % sur la dysfonction rénale et la mortalité à la fois chez des patients admis en réanimation et aux urgences [58,59].

Il est donc difficile à ce stade de considérer que le chlore a un impact sur la fonction rénale des patients et/ou sur leur pronostic, c'est pourquoi il ne faut pas bannir de manière systématique les solutés riches en chlore.

## Conclusion

Malgré les millions de litres de cristalloïdes qui sont utilisés chaque année pour maintenir une volémie efficace chez les patients de réanimation à travers le monde, il n'existe aucune preuve formelle à ce jour pour imputer une augmentation du risque d'IRA à l'hyperchlorémie. En attendant les résultats des études en cours, il est difficile de faire des préconisations concernant les situations à risque d'utilisation des différents cristalloïdes disponibles et/ou la détermination des quantités maximales à perfuser pour chacun d'entre eux.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

1. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SA; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, (2012) Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 367: 1901–1911
2. Vincent JL, De Backer D, (2014) Circulatory shock. *N Engl J Med* 370: 583
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinghan GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP, (2017) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 43: 304–377
4. McIntyre LA, Hebert PC, Fergusson D, Cook DJ, Aziz A; Canadian Critical Care Trials Group, (2007) A survey of Canadian intensivists' resuscitation practices in early septic shock. *Crit Care* 11: R74
5. Finfer S, Liu B, Taylor C, Bellomo R, Billot L, Cook D, Du B, McArthur C, Myburgh J; SAFE TRIPS Investigators, (2010) Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Crit Care* 14: R185
6. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Régnier B, (1995) Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 274: 968–974
7. Quenot JP, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC, Castelain V, Barraud D, Cousson J, Louis G, Perez P, Kuteifan K, Noirot A, Badie J, Mezher C, Lessire H, Pavon A, (2013) The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISSE study. *Crit Care* 17: R65
8. Perel P, Roberts I, (2007) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD000567
9. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators, (2004) A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350: 2247–2256
10. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, Fanizza C, Caspani L, Faenza S, Grasselli G, Iapichino G, Antonelli M, Parrini V, Fiore G, Latini R, Gattinoni L; ALBIO Study Investigators, (2014) Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 370: 1412–1421
11. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L, (2001) Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 357: 911–916
12. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Canet E, Clec'h C, Constantin JM, Darmon M, Duranteau J, Gaillot T, Garnier A, Jacob

- L, Joannes-Boyau O, Juillard L, Journois D, Lautrette A, Müller L, Legrand M, Lerolle N, Rimmelé T, Rondeau E, Tamion F, Velly L, (2015) Acute kidney injury in the perioperative period and in ICU (except for the extra-renal removal therapies). Recommendations of the SFAR-SRLF in collaboration with the societies GFRUP, SFN. Available at: [https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2016/03/2015\\_RFE\\_Insuffisance\\_R%C3%A9nale\\_Aigue\\_en\\_p%C3%A9riop%C3%A9riodique\\_et\\_en\\_R%C3%A9animation.pdf](https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2016/03/2015_RFE_Insuffisance_R%C3%A9nale_Aigue_en_p%C3%A9riop%C3%A9riodique_et_en_R%C3%A9animation.pdf) (Access date: 26 September 2017)
13. Aizawa Y, Shibata A, Ohmori T, Kamimura A, Takahashi S, Hirasawa Y, (1978) Hemodynamic effects of acetate in man. *J Dial* 2: 235–242
  14. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, Smith B, Banks PA, Conwell DL, (2011) Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9: 710–717 e1
  15. Hadimioglu N, Saadawy I, Saglam T, Ertug Z, Dinckan A, (2008) The effect of different crystalloid solutions on acid-base balance and early kidney function after kidney transplantation. *Anesth Analg* 107: 264–269
  16. Shin WJ, Kim YK, Bang JY, Cho SK, Han SM, Hwang GS, (2011) Lactate and liver function tests after living donor right hepatectomy: a comparison of solutions with and without lactate. *Acta Anaesthesiol Scand* 55: 558–564
  17. O'Malley CM, Frumento RJ, Hardy MA, Benvenisty AI, Brentjens TE, Mercer JS, Bennett-Guerrero E, (2005) A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg* 100: 1518–1524, table of contents
  18. Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA, Bedel MJ, (1999) The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. *Anesth Analg* 88: 999–1003
  19. Hammond NE, Taylor C, Saxena M, Liu B, Finfer S, Glass P, Seppelt I, Willenberg L, Myburgh J, (2015) Resuscitation fluid use in Australian and New Zealand Intensive Care Units between 2007 and 2013. *Intensive Care Med* 41: 1611–1619
  20. Adroge HJ, Madias NE, (1998) Management of life-threatening acid-base disorders. First of two parts. *N Engl J Med* 338: 26–34
  21. Stewart PA, (1978) Independent and dependent variables of acid-base control. *Respir Physiol* 33: 9–26
  22. Morgan TJ, Venkatesh B, Hall J, (2002) Crystalloid strong ion difference determines metabolic acid-base change during in vitro hemodilution. *Crit Care Med* 30: 157–160
  23. Langer T, Carlesso E, Gattinoni L, (2012) The Hamburger effect: beyond chloride shift. *Am J Respir Crit Care Med* 185: A3168
  24. Gattinoni L, Carlesso E, Maiocchi G, Polli F, Cadringer P, (2009) Dilutional acidosis: where do the protons come from? *Intensive Care Med* 35: 2033–2043
  25. Orbegozo Cortes D, Rayo Bonor A, Vincent JL, (2014) Isotonic crystalloid solutions: a structured review of the literature. *Br J Anaesth* 112: 968–981
  26. Waters JH, Bernstein CA, (2000) Dilutional acidosis following hetastarch or albumin in healthy volunteers. *Anesthesiology* 93: 1184–1187
  27. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U, (1999) Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 90: 1265–1270
  28. Moviat M, van Haren F, van der Hoeven H, (2003) Conventional or physicochemical approach in intensive care unit patients with metabolic acidosis. *Crit Care* 7: R41–R45
  29. Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA, Cappi SB, Biselli PJ, Libório AB, Park M, (2009) Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study. *Crit Care Med* 37: 2733–2739
  30. Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR, (1998) Etiology of metabolic acidosis during saline resuscitation in endotoxemia. *Shock* 9: 364–368
  31. Wilcox CS, (1983) Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest* 71: 726–735
  32. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN, (2012) A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and Plasma-Lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 256: 18–24
  33. Bullivant EM, Wilcox CS, Welch WJ, (1989) Intrarenal vasoconstriction during hyperchloremia: role of thromboxane. *Am J Physiol* 256: F152–F157
  34. Tanaka M, Schmidlin O, Olson JL, Yi SL, Morris RC, (2001) Chloride-sensitive renal microangiopathy in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Kidney Int* 59: 1066–1076
  35. Schnermann J, Plath DW, Hermle M, (1976) Activation of tubulo-glomerular feedback by chloride transport. *Pflugers Arch* 362: 229–240
  36. McMenamy RH, (1964) A proposed mechanism for the Bohr effect. *J Mol Biol* 9: 781–784
  37. Handy JM, Soni N, (2008) Physiological effects of hyperchloraemia and acidosis. *Br J Anaesth* 101: 141–150
  38. Zhou F, Peng ZY, Bishop JV, Cove ME, Singbartl K, Kellum JA, (2014) Effects of fluid resuscitation with 0.9% saline versus a balanced electrolyte solution on acute kidney injury in a rat model of sepsis. *Crit Care Med* 42: e270–e278
  39. Yegenaga I, Tuğlular S, Ari E, Etiler N, Baykara N, Torlak S, Acar S, Akbas T, Tokar K, Solak ZM, (2010) Evaluation of sepsis/systemic inflammatory response syndrome, acute kidney injury, and RIFLE criteria in two tertiary hospital intensive care units in Turkey. *Nephron Clin Pract* 115: c276–c282
  40. Cartin-Ceba R, Kashiouris M, Plataki M, Kor DJ, Gajic O, Casey ET, (2012) Risk factors for development of acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Care Res Pract* 2012: 691013
  41. Olivier PY, Beloncle F, Seegers V, Tabka M, Renou de La Bourdonnaye M, Mercat A, Cales P, Henrion D, Radermacher P, Piquilloud L, Lerolle N, Asfar P, (2017) Assessment of renal hemodynamic toxicity of fluid challenge with 0.9% NaCl compared to balanced crystalloid (Plasma-Lyte®) in a rat model with severe sepsis. *Ann Intensive Care* 7: 66
  42. Kellum JA, Song M, Li J, (2004) Lactic and hydrochloric acids induce different patterns of inflammatory response in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286: R686–R692
  43. Kellum JA, Song M, Venkataraman R, (2004) Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 125: 243–248
  44. Neyra JA, Canepa-Escaró F, Li X, Manllo J, Adams-Huet B, Yee J, Yessayan L; Acute Kidney Injury in Critical Illness Study Group, (2015) Association of hyperchloremia with hospital mortality in critically ill septic patients. *Crit Care Med* 43: 1938–1944
  45. Zhang Z, Xu X, Fan H, Li D, Deng H, (2013) Higher serum chloride concentrations are associated with acute kidney injury in unselected critically ill patients. *BMC Nephrol* 14: 235
  46. Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, Holbrook A, McAlister FA, (1999) Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 282: 771–778
  47. Ioannou N, Terblanche M, (2011) Surrogate end points in critical illness research: some way to go yet. *Crit Care Med* 39: 2561–2562

48. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M, (2012) Association between a chloride-liberal versus chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 308: 1566–1572
49. Yunos NM, Kim IB, Bellomo R, Bailey M, Ho L, Story D, Gutteridge GA, Hart GK, (2011) The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care. *Crit Care Med* 39: 2419–2424
50. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, McGuinness S, Mehrrens J, Myburgh J, Psirides A, Reddy S, Bellomo R; SPLIT Investigators; ANZICS CTG, (2015) Effect of a buffered crystalloid solution versus saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the SPLIT randomized clinical trial. *JAMA* 314: 1701–1710
51. Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Stollings JL, Self WH, Siew ED, Wang L, Byrne DW, Shaw AD, Bernard GR, Rice TW; SALT Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group; SALT Investigators, (2017) Balanced crystalloids versus saline in the intensive care unit. The SALT randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 195: 1362–1372
52. Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkiwicz SM, Schermer CR, Shaw AD, (2015) Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg* 102: 24–36
53. Yunos NM, Bellomo R, Glassford N, Sutcliffe H, Lam Q, Bailey M, (2015) Chloride-liberal versus chloride-restrictive intravenous fluid administration and acute kidney injury: an extended analysis. *Intensive Care Med* 41: 257–264
54. Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, Stürmer T, Brookhart A, Stefan MS, Setoguchi S, Beadles C, Lindenauer PK, (2014) Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis\*. *Crit Care Med* 42: 1585–1591
55. Shaw AD, Schermer CR, Lobo DN, Munson SH, Khangulov V, Hayashida DK, Kellum JA, (2015) Impact of intravenous fluid composition on outcomes in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care* 19: 334
56. Rochwerg B, Alhazzani W, Gibson A, Ribic CM, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, Mbuagbaw L, Szczeklik W, Alshamsi F, Altayyar S, Ip W, Li G, Wang M, Włodarczyk A, Zhou Q, Annane D, Cook DJ, Jaeschke R, Guyatt GH; FISSH Group (Fluids in Sepsis and Septic Shock), (2015) Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med* 41: 1561–1571
57. Semler MW, Rice TW, (2016) Saline is not the first choice for crystalloid resuscitation fluids. *Crit Care Med* 44: 1541–4
58. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Byrne DW, Wang L, Atchison L, Felbinger M, Jones ID, Russ S, Shaw AD, Bernard GR, Rice TW, (2017) Saline versus balanced crystalloids for intravenous fluid therapy in the emergency department: study protocol for a cluster-randomized, multiple-crossover trial. *Trials* 18: 178
59. Semler MW, Self WH, Wang L, Byrne DW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Stollings JL, Kumar AB, Hernandez A, Guillaumondegui OD, May AK, Siew ED, Shaw AD, Bernard GR, Rice TW; Isotonic Solutions and Major Adverse Renal Events Trial (SMART) Investigators; Pragmatic Critical Care Research Group, (2017) Balanced crystalloids versus saline in the intensive care unit: study protocol for a cluster-randomized, multiple-crossover trial. *Trials* 18: 129