

Les solutés de remplissage vasculaire (Chapitre 179 du traité complet)

F. Schortgen

PLAN DU CHAPITRE

Modalités d'administration des solutés de remplissage	216	Efficacité hémodynamique	218
Différents types de solutés	217	Effets secondaires des solutés de remplissage	219
Mécanismes d'action	217	Critères de choix des solutés	220
		Conclusion	221

L'expansion volémique représente la principale étape du traitement de l'insuffisance circulatoire dans un contexte d'hypovolémie absolue ou relative. Cette situation clinique est particulièrement fréquente en réanimation et en médecine d'urgence, puisqu'elle inclut toutes les pathologies comportant une perte liquidienne ou une vasoplégie d'origine infectieuse, inflammatoire ou médicamenteuse. Le débat sur le choix du soluté de remplissage à utiliser oppose habituellement les colloïdes aux cristalloïdes ; il persiste depuis l'extension de l'utilisation des colloïdes au cours de la Seconde Guerre mondiale [1]. À cette époque, l'intérêt des flacons d'albumine concentrée à 25 % était l'allègement des unités mobiles de soins [2]. Afin de réduire les coûts de production, des colloïdes synthétiques ont été développés à partir des années 1950–1960, particulièrement les hydroxyéthylamidons (HEA) qui sont d'origine naturelle (amidons de maïs ou de pomme de terre). L'utilisation des HEA est rapidement devenue prépondérante dans les services de réanimation, particulièrement en Europe [3]. Les colloïdes de synthèse ont été acceptés sur les marchés pharmaceutiques à une époque où l'évaluation des médicaments n'était pas réalisée avec la même rigueur qu'aujourd'hui. Il aura fallu attendre un demi-siècle pour que des essais cliniques randomisés apportent enfin des réponses claires sur le rapport bénéfiques/risques des solutés de remplissage.

Modalités d'administration des solutés de remplissage

Le remplissage vasculaire est le plus souvent un traitement d'urgence. Dans ce contexte, la voie veineuse la plus rapidement accessible est habituellement périphérique. Les princi-

aux facteurs limitant la vitesse d'administration d'un soluté de remplissage sont : le diamètre interne et la longueur du cathéter et de la ligne de perfusion, la pression de perfusion, les résistances de la veine utilisée et la viscosité de la solution. L'utilisation d'un cathéter d'au moins 18 G (sans que le calibre soit excessif par rapport à celui de la veine) et d'une poche de pression à 300 mmHg sont deux moyens simples d'augmenter le débit de perfusion [4]. En cas de choc hémorragique ou d'obstacle au retour veineux, le territoire veineux de la voie de perfusion doit être choisi afin de faciliter le remplissage des cavités cardiaques.

Si l'objectif du remplissage vasculaire est d'augmenter le volume intravasculaire (par opposition à le maintenir), l'administration du soluté doit être rapide (« *fluid challenge* des Anglo-Saxons ») et effectuée par bolus titrés en fonction de la réponse du patient. Une administration lente nécessite un volume plus important de soluté pour obtenir la même expansion volémique du fait de la diffusion liquidienne extravasculaire [5]. Une perfusion trop rapide peut également diminuer l'efficacité de l'expansion volémique par une élévation brutale de la pression hydrostatique intravasculaire qui augmentera l'extravasation du soluté (équation 1).

Le volume nécessaire à administrer et sa vitesse de perfusion ne peuvent être précisément prédéterminés, car ils dépendent de l'intensité de l'hypovolémie, de l'administration concomitante d'inotropes ou de vasopresseurs et de la capacité du patient à augmenter son débit cardiaque en réponse au remplissage. La clairance des solutés de remplissage est, entre autres, influencée par la pression hydrostatique intravasculaire et la filtration rénale. Du fait de la fuite capillaire, il est probable qu'un volume plus important de solutés est nécessaire pour corriger une hypovolémie d'origine septique ou

lorsqu'il existe un syndrome inflammatoire systémique [6]. Enfin, il faut tenir compte de la corpulence du patient, car le volume plasmatique en dépend; il correspond à environ 4 % du poids du corps. Différents volumes et durées de perfusion sont proposés dans la littérature, allant de 100 mL à 1 500 mL sur 5 à 60 minutes. Aucune étude ne permet de définir la modalité optimale pour administrer ces bolus de remplissage. L'objectif du remplissage vasculaire n'est pas le même lorsqu'il s'agit de réanimer un patient dont le pronostic vital est en jeu à la phase aiguë d'un état de choc ou lorsqu'il s'agit d'optimiser son état hémodynamique une fois la phase aiguë passée [7]. À la phase initiale de la réanimation, le remplissage peut être basé sur des objectifs cliniques simples, comme la pression artérielle avec des volumes de fluides plus importants. Pour la prise en charge initiale d'un sepsis sévère, il est par exemple suggéré d'administrer un bolus de cristalloïdes d'au moins 30 mL/kg dans les trois premières heures [8]. Par la suite, lorsqu'il s'agit de tester la réponse au remplissage, le plus souvent jugée sur l'augmentation du débit cardiaque, des volumes plus restreints peuvent être utilisés. Chez des patients ventilés ayant des critères de réponse au remplissage (patients dits «précharge-dépendants»), l'administration de 1 à 4 mL/kg de cristalloïdes peut être suffisante pour obtenir une augmentation significative du débit cardiaque [9]. La titration des bolus de remplissage et la diminution de leur volume participent à la prévention de l'accumulation des fluides et des complications qui peuvent en résulter, principalement pulmonaires [10].

Différents types de solutés

Les solutés de remplissage sont classés selon leur pouvoir osmotique ou oncotique et selon leur structure chimique. Les solutés cristalloïdes sont des solutions salées. Les colloïdes comportent des macromolécules synthétiques ou naturelles diluées dans une solution salée.

Cristalloïdes

Ils varient par leur tonicité et par la charge négative associée au sodium. Le sérum, appelé à tort «physiologique», est isotonique, il comporte 154 mmol/L de NaCl, soit une charge chlorée excessive par rapport à celle du plasma qui n'est que d'environ 100 mmol/L. Les solutions de Ringer lactate sont en général hypotoniques avec une concentration en sodium de 130 mmol/L et une concentration en chlore de 109 mmol/L, la charge négative restante étant assurée par du lactate à 28 mmol/L. Afin de réduire encore plus la charge chlorée tout en limitant l'apport de lactate qui pourrait majorer une acidose lactique préexistante, surtout en cas de défaillance hépatique, des solutions de Ringer acétate ont été développées. Elles sont isotoniques et comportent 140 mmol/L de sodium. Selon les solutions, la charge chlorée est de 98 ou 127 mmol/L et l'acétate (24–27 mmol/L) est associé à du malate ou à du gluconate. Les solutions de Ringer lactate ou acétate contiennent également du potassium (4–5 mmol/L) et éventuellement du calcium (2–2,5 mmol/L).

Les cristalloïdes hypertoniques à 3 %, 5 % et 7,5 % ne sont pas distribués en France, mais peuvent éventuellement être reconstitués au lit du patient.

Colloïdes

Les colloïdes de synthèse dilués dans une solution salée isotonique utilisés en France sont les gélatines fluides modifiées à 3 % ou 4 % et les hydroxyéthylamidons à 6 %. Les colloïdes de synthèse dilués dans une solution cristalloïde hypertonique ne sont plus disponibles en France. Les colloïdes peuvent être dilués dans du sérum physiologique ou des solutions de Ringer.

Les gélatines ont un poids moléculaire d'environ 35 kDa, ce sont des produits biologiques fabriqués à partir de collagène de bœuf. Les hydroxyéthylamidons sont dérivés de l'amidon de maïs ou de pomme de terre, ils sont caractérisés par leur poids moléculaire, le nombre de radicaux hydroxyles branchés sur les atomes de carbone (degré de substitution) et la position de ces radicaux en C2 ou C6. La dégradation intravasculaire d'un hydroxyéthylamidon est d'autant plus rapide que son poids moléculaire, son degré de substitution et son ratio C2/C6 sont faibles. Depuis 2013, seuls les hydroxyéthylamidons avec un poids moléculaire moyen de 130 kDa et un degré de substitution de 0,4–0,42 restent disponibles dans l'Union européenne.

Les solutions d'albumine humaine et les plasmas viro-atténués constituent la classe des colloïdes naturels. L'albumine est disponible avec différentes concentrations : hypo-oncotique à 4 %, iso-oncotique à 5 % et hyperoncotique à 20 et 25 %. La formulation à 25 % n'est pas disponible en France. Certaines solutions d'albumine peuvent être hypo-osmolaires.

Mécanismes d'action

Cristalloïdes

Le pouvoir d'expansion des cristalloïdes dépend de leur osmolarité. Ils n'ont aucun pouvoir oncotique et abaissent la pression oncotique plasmatique. Les cristalloïdes se distribuent rapidement dans tout le secteur extracellulaire avec une demi-vie intravasculaire estimée à 2 heures environ. Chez un sujet normovolémique, 20 à 30 % du volume administré reste dans le secteur vasculaire à la fin d'une perfusion rapide. Ce pourcentage pourrait être plus élevé chez un sujet hypovolémique en raison d'une clairance plus faible. Les solutés salés hypertoniques provoquent un passage d'eau du secteur intracellulaire vers le secteur vasculaire, principalement à partir des cellules endothéliales, des hématies et des cellules musculaires. Leur pouvoir d'expansion volémique est ainsi augmenté par rapport aux solutions isotoniques [11].

Colloïdes

Les colloïdes augmentent le volume plasmatique en provoquant une charge oncotique et osmotique, puisqu'ils sont dilués dans une solution salée. Leur pouvoir oncotique détermine leur efficacité. Il dépend de leur poids moléculaire *in vivo* (après dégradation intravasculaire en plusieurs petites molécules), mais surtout du nombre de molécules exerçant un pouvoir oncotique et capables de mobiliser les fluides de l'interstitium vers la lumière capillaire. C'est pour cette raison qu'un colloïde polydispersé comme les HEA et de faible poids moléculaire *in vitro* mais rapidement dégradé en

molécules oncotiquement actives peut avoir un pouvoir d'expansion plus important qu'un colloïde de haut poids moléculaire difficilement dégradable. Afin de ne pas être éliminées trop rapidement par la filtration rénale, ces molécules doivent garder un poids moléculaire suffisamment élevé. Le pouvoir d'expansion des colloïdes est actuellement remis en cause par certains auteurs proposant une révision de la loi de Starling détaillée ci-après dans laquelle la réabsorption transpariétale des fluides interstitiels vers la lumière capillaire (sans passer par le système lymphatique) serait impossible [12].

Efficacité hémodynamique

Macrocirculation

L'objectif d'un remplissage vasculaire est de restaurer la perfusion des différents organes en augmentant la précharge et le débit cardiaque. Une augmentation de 10 à 15 % détermine habituellement un patient répondeur au remplissage. Le critère de jugement le plus approprié pour mesurer l'efficacité d'un soluté de remplissage est sa capacité à augmenter le volume intravasculaire, ce qui est difficile à réaliser chez un patient instable. Les données disponibles proviennent principalement d'études animales ou effectuées chez des volontaires sains. L'efficacité d'un soluté de remplissage est habituellement exprimée en rapportant l'augmentation du volume intravasculaire au volume administré. Plus un soluté est efficient, plus son volume nécessaire est faible.

D'autres mécanismes peuvent expliquer une augmentation du débit cardiaque. Il a été montré que le NaCl iso- ou hypertonique provoquait une diminution de la postcharge cardiaque, probablement par une diminution de la viscosité sanguine, et que le NaCl hypertonique, les HEA et l'albumine pouvaient avoir des propriétés inotropes positives [13–15].

Le pouvoir d'expansion des cristalloïdes isotoniques est le plus faible (augmentation du volume plasmatique/volume perfusé de 0,2 à 0,3). Parmi les colloïdes, les gélatines et l'albumine à 4 % sont des solutions hypo-oncotiques par rapport au plasma d'un sujet sain ; leur pouvoir d'expansion est inférieur à 1. Les autres colloïdes sont hyperoncotiques, ils augmentent le volume intravasculaire d'un volume supérieur à celui perfusé. L'albumine à 5 % est une solution iso-oncotique, l'augmentation du volume plasmatique est égale au volume administré. Les solutés les plus efficaces sont le NaCl à 7,5 %, les colloïdes dissous dans un cristalloïde hypertonique et l'albumine à 20–25 % avec des pouvoirs d'expansion de 2,5 à 3,5.

Ces données expérimentales indiquent que les volumes nécessaires pour augmenter le volume plasmatique sont très différents d'un soluté à l'autre. Le volume nécessaire de cristalloïdes isotoniques serait en théorie 3 fois plus important que le volume d'une gélatine ou de l'albumine à 4 %, 6 fois plus important que le volume d'un HEA et 14 fois plus important que le volume de l'albumine à 20 %. De telles différences ne sont jamais retrouvées en pratique clinique. De larges essais cliniques randomisés comparant en aveugle un remplissage vasculaire par cristalloïde isotonique à un colloïde (albumine à 4 % ou hydroxyéthylamidons 130/0,40–0,42), chez des patients de réanimation avec ou sans sepsis, montrent que le volume de cristalloïdes administré était 1 à 1,4 fois supérieur à celui des colloïdes [16–18].

L'efficacité des solutés de remplissage dépend de leur capacité à mobiliser les fluides intracellulaires (pression osmotique) ou interstitiels (pression oncotique) et à rester dans le secteur intravasculaire. La filtration transendothéliale de la lumière capillaire vers l'interstitium est classiquement décrite par la loi de Starling :

$$J_v = K_f [(P_c - P_i) - \sigma (\Pi_c - \Pi_i)]$$

où J_v : flux transpariétal par unité de temps ; K_f : coefficient de filtration incluant la perméabilité hydraulique et la surface d'échanges ; σ : coefficient de réflexion aux macromolécules ; P_c : pression hydrostatique intracapillaire ; P_i : pression hydrostatique interstitielle ; Π_c : pression oncotique intracapillaire ; Π_i : pression oncotique interstitielle.

La filtration est d'autant plus importante que la pression hydrostatique intracapillaire est élevée et le gradient de pression oncotique transpariétal bas. En présence d'une inflammation systémique, la perméabilité de la membrane aux macromolécules augmente (baisse du coefficient de réflexion), diminuant le gradient oncotique. La fuite des macromolécules dans l'interstitium peut ainsi diminuer l'efficacité des colloïdes [19].

À l'état normal, la paroi capillaire est perméable aux cristalloïdes et peut également laisser filtrer des macromolécules, y compris de grosse taille, vers l'interstitium. Les macromolécules, les solutions hyper- et isotoniques ne diffusent pas vers le secteur intracellulaire et sont donc drainées par le système lymphatique pour retourner vers le secteur vasculaire.

Les effets du glycocalyx dans le maintien du gradient oncotique et de la perméabilité endothéliale ont récemment été suggérés [12, 20]. Le glycocalyx est une structure riche en glucides qui tapisse l'endothélium vasculaire. Sa structure d'accroche est composée de protéoglycanes et de glycoprotéines de haut poids moléculaire. Les macromolécules plasmatiques et les hématies ne circulent pas dans le glycocalyx. Certains auteurs suggèrent que c'est le gradient de pression oncotique au travers du glycocalyx et non de la paroi capillaire dans son ensemble qui détermine la filtration. La sous-couche du glycocalyx, au contact des cellules endothéliales, serait dénuée de protéines avec une pression oncotique très faible. Ainsi, en l'absence de gradient de pression oncotique entre les versants vasculaire et interstitiel de l'endothélium (pression oncotique dans la sous-couche similaire à la pression interstitielle), la réabsorption transendothéliale des fluides de l'interstitium vers la lumière capillaire serait impossible [12]. Cette théorie récente sur la révision de la loi de Starling remet donc en cause la supériorité du pouvoir d'expansion des colloïdes et leur capacité à mobiliser les fluides interstitiels vers la lumière capillaire par une voie directe transendothéliale. En intégrant le glycocalyx comme partie prenante du volume sanguin, elle remet également en cause les résultats des études mesurant les variations de volume plasmatique après remplissage basées sur l'hémolite. En effet, le glycocalyx est considéré comme un élément non circulant (absence d'hématie) du volume plasmatique. Sa compaction lors du remplissage augmenterait artificiellement le volume de distribution des hématies. Ceci pourrait également expliquer pourquoi les essais cliniques récents ne retrouvent pas de différence majeure entre les volumes de colloïdes et de cristalloïdes administrés. Au

cours du sepsis, le glycocalyx est détruit, ce qui participerait à l'augmentation de la perméabilité endothéliale et majeure la fuite des macromolécules vers l'interstitium [21, 22].

Microcirculation

La capacité des colloïdes et des cristalloïdes à restaurer la microcirculation a été étudiée dans de nombreux travaux expérimentaux utilisant des modèles d'ischémie-reperfusion ou de sepsis. L'interprétation de la qualité de la microcirculation doit évidemment tenir compte de l'effet du soluté testé sur la restauration de l'hémodynamique systémique, ce qui n'est pas toujours le cas. Il a été observé que l'administration d'un colloïde de synthèse ou d'albumine améliore les débits sanguins régionaux et la pression partielle en oxygène intratissulaire, diminue la perméabilité endothéliale et l'apoptose, limite l'activation des polynucléaires et l'expression des molécules d'adhésion [23–27]. Ces effets bénéfiques pourraient être liés à une réduction de l'œdème interstitiel et/ou à une action des colloïdes sur l'activation endothéliale et la préservation du glycocalyx [25]. Les résultats expérimentaux sont cependant discordants, ce qui rend incertaine la supériorité des colloïdes sur la restauration de la microcirculation et la modulation de l'inflammation [28]. Des effets anti-inflammatoires ont également été retrouvés avec les solutés salés hypertoniques [29]. Les données cliniques sont beaucoup plus rares; avant d'étudier l'impact du type de soluté de remplissage, l'effet de l'expansion volémique en elle-même sur la restauration de la microcirculation reste à étudier [30].

Effets secondaires des solutés de remplissage

Effets secondaires liés à l'expansion volémique

Le risque d'un remplissage rapide est une augmentation brutale de la pression hydrostatique dans la lumière du capillaire pulmonaire avec apparition d'un œdème pulmonaire. Ce risque est particulièrement important lorsqu'il existe une augmentation de la perméabilité endothéliale, car le gradient de pression oncotique ne peut plus exercer son rôle de frein à la filtration [31]. Chez les patients ventilés pour un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), l'excès de remplissage est responsable d'une dépendance plus prolongée au ventilateur [32]. Dans une logique d'épargne liquidienne, chez ces patients à haut risque d'aggraver leur fonction pulmonaire, il paraît souhaitable de limiter le volume des bolus de remplissage afin de titrer au plus juste le volume nécessaire et suffisant. Cependant, la part des solutés de remplissage dans les volumes de fluides administrés aux patients est faible, il convient donc de limiter tous les apports liquidiens [33]. Le remplissage vasculaire peut paradoxalement majorer l'hypoxie tissulaire par plusieurs mécanismes. L'hémodilution qu'il entraîne diminue le transport en oxygène et l'accumulation d'eau extravasculaire peut entraver la diffusion de l'oxygène [24]. L'apparition d'une congestion veineuse diminue la pression de perfusion viscérale et peut, par exemple, provoquer une dysfonction rénale [34]. Enfin, le syndrome compartimental abdominal est l'une des complications d'un remplissage massif [35].

L'hypoalbuminémie induite par la dilution interfère avec la cinétique des médicaments dont l'activité dépend de leur fraction libre. L'hypoalbuminémie peut augmenter l'activité des médicaments fortement liés, ce qui peut représenter un avantage lorsqu'il s'agit d'un antibiotique, ou majorer le risque de toxicité pour les substances à faible marge thérapeutique [36].

Effets secondaires liés aux types de solutés

Des effets secondaires spécifiques à chacune des classes de solutés de remplissage ont été décrits, principalement avec l'utilisation des colloïdes synthétiques [37].

Des **réactions anaphylactiques** ont été rapportées avec tous les colloïdes [38]. Aucune étude d'incidence n'est disponible chez des patients traités en réanimation pour insuffisance circulatoire aiguë. Chez les patients d'anesthésie, l'incidence la plus élevée est retrouvée avec l'utilisation des dextrans et des gélatines.

Paradoxalement, des colloïdes utilisés pour restaurer la perfusion rénale ont été incriminés dans la genèse d'**insuffisances rénales aiguës**. Un mécanisme hémodynamique lié aux propriétés hyperoncotiques de certains colloïdes (HEA, dextrans, albumine à 20–25 %) peut expliquer une baisse de la filtration glomérulaire, particulièrement lorsqu'il existe une déshydratation [39, 40]. En effet, la filtration glomérulaire étant déterminée par la loi de Starling, une augmentation de la pression oncotique intracapillaire plus importante que l'augmentation de la pression hydrostatique aboutit à une baisse de la pression de filtration glomérulaire. Un deuxième mécanisme de toxicité tubulaire de type « néphrose osmotique » a été décrit après perfusion de dextrans et d'hydroxyéthylamidons chez l'homme [41–43] et après administration de gélatines mais uniquement chez l'animal [44]. La toxicité rénale des hydroxyéthylamidons a initialement été démontrée chez les donneurs d'organes et les patients réanimés pour un sepsis sévère avec l'utilisation de solutions d'HEA de haut poids moléculaire (200 kDa) et fortement substitués (0,6–0,5) [41, 45, 46]. Cette toxicité a été par la suite confirmée chez des patients de réanimation, avec ou sans sepsis, malgré l'utilisation de solutions plus rapidement dégradables (HEA 130/0,40–0,42) [16, 17]. Des données provenant d'études d'observation retrouvent une association forte entre l'utilisation des gélatines et le risque d'insuffisance rénale aiguë, comparé aux cristalloïdes [47]. En l'absence d'étude randomisée comparative, la tolérance rénale des gélatines reste incertaine. De plus, des données cliniques et expérimentales suggèrent fortement que la filtration rénale de macromolécules synthétiques, quelle que soit leur nature chimique, entraîne des lésions de néphrose osmotique et donc un risque d'insuffisance rénale aiguë [48, 49].

L'utilisation de volumes importants de sérum « physiologique » peut induire une **acidose hyperchlorémique** postopératoire, car sa concentration en chlore est beaucoup plus élevée que la concentration du milieu extracellulaire (154 mmol/L) [50]. Selon le modèle de Stewart, l'augmentation de la concentration en chlore, négativement chargé, aboutit à une libération d'ions H⁺ à partir de l'eau. Les solutions de Ringer ne provoquent pas d'acidose, car elles comportent une charge chlorée plus physiologique, entre 98

et 130 mmol/L selon le soluté. L'apparition d'une acidose par excès de chlore peut également être induite par la perfusion de colloïdes dilués dans du sérum « physiologique ». Expérimentalement, lorsqu'une charge chlorée supraphysiologique est perfusée dans l'artère rénale, cela provoque la mise en jeu du rétrocontrôle tubuloglomérulaire par la stimulation du cotransporteur Na-K-2Cl au niveau de la *macula densa*. Il en résulte une vasoconstriction prérenale et une augmentation de la réponse rénale aux vasoconstricteurs (endogènes ou exogènes) [51, 52]. Cependant, chez des animaux septiques, un remplissage par sérum « physiologique » n'entraîne pas de vasoconstriction rénale [53, 54]. Des données cliniques provenant d'études de cohortes suggèrent une toxicité rénale liée à une charge chlorée excessive [55]. La forte corrélation retrouvée entre *hyperchlorémie* et insuffisance rénale aiguë ou mortalité est avancée comme un élément démontrant la toxicité du chlore [55, 56]. Il faut cependant rappeler que l'insuffisance rénale en elle-même est une cause d'acidose hyperchlorémique et l'on peut donc s'interroger sur le lien de causalité. Si la plupart des études montrent une réduction de l'acidose avec les solutions de Ringer, les conséquences cliniques restent à ce jour encore débattues alors que des effets bénéfiques de l'acidose métabolique ont été rapportés en réanimation [57]. Il faut cependant préciser que la perfusion d'un soluté riche en chlore ne génère ou n'aggrave pas une acidose chez un patient en état de choc. Même avec une charge chlorée élevée, l'amélioration de l'insuffisance circulatoire corrige l'acidose [58]. Cette correction peut être retardée par l'hyperchlorémie, particulièrement lorsque la fonction rénale est altérée et ne permet pas d'excréter l'excès de chlore.

Dans l'étude randomisée « SPLIT » [59] incluant 2 000 patients peu sévères, pris en charge en réanimation dans un contexte principalement postopératoire et recevant très peu de fluides, l'utilisation du sérum physiologique comparé au Ringer acétate n'augmente pas le risque d'insuffisance rénale et de mortalité. Dans l'étude monocentrique « SMART » [60], le sérum physiologique a été comparé en ouvert à une solution de Ringer (lactate ou acétate au choix des cliniciens) chez 15 000 patients de réanimation ayant également une faible gravité. Alors que les patients traités par sérum physiologique développaient significativement plus fréquemment une hyperchlorémie, cet essai confirme l'absence de différence significative sur l'apparition d'une insuffisance rénale et sur la mortalité à J30 entre les deux types de solutés. Cependant, l'utilisation d'un critère de jugement composite incluant l'évolution de la fonction rénale et la mortalité permet de mettre en évidence une différence significative entre les deux bras en faveur du Ringer (14,3 % vs 15,4 % d'événements). Le nombre de jours vivants sans épuration extrarénale était significativement plus élevé chez les patients recevant du Ringer. Ce résultat pourrait suggérer un début plus tardif et/ou une moindre dépendance à l'EER du fait d'un meilleur contrôle de l'acidose. Les résultats de cet essai sont peu convaincants. Alors qu'il a été réalisé en monocentrique et en ouvert, la surveillance de la fonction rénale n'était pas standardisée et était déterminée par le clinicien en charge du patient. Enfin, il n'y avait pas de relation dose-effet entre le volume de sérum physiologique utilisé et l'augmentation du risque. Les résultats de ces deux essais ne sont probablement pas transposables à une population

de patients de sévérité plus importante et plus exposés aux risques d'hyperchlorémie comme au cours du choc septique.

L'utilisation exclusive de solutions pauvres en chlore ne permet pas d'éliminer complètement le risque d'une hyperchlorémie dont la fréquence rapportée peut aller jusqu'à 66 % des patients [61]. Ceci suggère la présence d'autres facteurs que les solutés de remplissage dans la genèse de l'hyperchlorémie. Les solutions de Ringer comportent d'autres inconvénients. L'apport de lactate peut majorer l'hyperlactatémie en cas d'insuffisance hépatique grave [62], et surtout le risque d'accumulation d'acétate avec ses effets inotropes négatifs et vasodilatateurs [63–65]. Si les résultats de l'étude SPLIT suggèrent une tolérance identique du Ringer acétate comparé au sérum physiologique, sa tolérance chez des patients en état de choc recevant des doses importantes d'acétate n'a jamais été étudiée. Enfin, les solutions de Ringer induisent plus d'hypotonémie et d'alcalose [60].

Le remplissage vasculaire peut provoquer des **modifications de l'hémostase**, particulièrement quand il est abondant [66]. Alors que les cristalloïdes ont un effet procoagulant, un effet « anticoagulant » a été décrit avec tous les colloïdes (excepté les plasmas). Les dextrans et les hydroxyéthylamidons sont les plus fréquemment mis en cause avec notamment une baisse des facteurs VIII et von Willebrand qui peut être associée à des complications hémorragiques. Comme pour l'insuffisance rénale, les anomalies de l'hémostase et les hémorragies après perfusion d'un hydroxyéthylamidon sont des effets de classe qui concernent toutes les générations de solutions d'HEA. Ces complications hémorragiques s'accompagnent d'une fréquence accrue des besoins transfusionnels et même d'une surmortalité au cours du sepsis [67–69].

Les HEA majorent le risque d'**insuffisance hépatique**. Des anomalies histologiques, avec une aggravation de l'hypertension portale, avaient été rapportées chez des patients cirrhotiques recevant un volume important d'HEA de haut poids moléculaire [70]. Ce risque a été confirmé avec les solutions de dernière génération dans l'étude randomisée « CHEST » montrant plus d'acquisition de défaillance hépatique chez les patients de réanimation recevant l'HEA 130/0,4 comparé au sérum « physiologique » [16].

Chez les patients cérébrolésés, le remplissage vasculaire par une solution hypotonique peut augmenter l'œdème cérébral et majorer l'**hypertension intracrânienne**. En cas de rupture de la barrière hémato-encéphalique, l'extravasation de macromolécules peut également augmenter la pression intracrânienne. Ces deux mécanismes expliquent la surmortalité liée à l'utilisation de l'albumine chez les traumatisés crâniens [71].

Le **prurit** est un effet secondaire classique des HEA, lié à leur accumulation cutanée. Il est décrit comme intense, diffus, prolongé et difficile à traiter [16, 72].

Critères de choix des solutés

Malgré leurs caractéristiques pharmacologiques favorables en termes d'expansion volémique, plusieurs essais randomisés de grande ampleur concluent à l'absence de supériorité des colloïdes, albumine à 4 % et HEA, sur la survie des patients de réanimation par rapport aux cristalloïdes [16–18, 45]. Une seule étude randomisée retrouve

une meilleure survie à J90 des patients réanimés avec des colloïdes par rapport aux cristalloïdes [73]. Le dessin non aveugle, le libre choix des solutés parmi les colloïdes ou les cristalloïdes, la longueur de l'essai et la non-comparabilité des groupes à l'inclusion rendent difficile l'interprétation de ce résultat. Les essais randomisés utilisant un HEA démontrent une toxicité accrue de ces produits, se traduisant par une surmortalité [74]. Sur la base de ces résultats, l'utilisation des HEA a été interdite chez les patients de réanimation par l'*European Medicine Agency* (EMA) et la *Food and Drug Administration* en 2013. Les solutions d'HEA ne peuvent être utilisées en dehors de la réanimation que dans le traitement de l'hypovolémie due à des pertes sanguines aiguës lorsque l'utilisation des cristalloïdes seuls est jugée insuffisante. Ils doivent alors être utilisés à la dose efficace la plus faible (< 30 mL/kg) et pendant la durée la plus courte possible (< 24 h). La sécurité de l'utilisation des HEA en période périopératoire et leur supériorité par rapport aux cristalloïdes restent à démontrer. Suite à ces restrictions d'usage, les conditions d'utilisation des HEA ont été évaluées en Europe à la demande de l'EMA. L'évaluation, réalisée dans 11 pays, rapporte un taux de mésusage de 67 à 77 %. À partir de ces données, il a été estimé qu'à l'échelle de l'Europe, jusqu'à 1,5 million de patients seraient exposés chaque année aux risques des HEA [75]. En 2018, la commission de pharmacovigilance de l'EMA a de nouveau demandé le retrait de ces produits du marché. Cette proposition n'ayant pas été soutenue par les experts, elle n'a pas été validée par la Commission européenne et de nouvelles mesures pour renforcer l'observance des conditions d'utilisation ont été proposées [76].

Concernant les autres colloïdes de synthèse, gélatines et dextrans, un travail d'experts de l'*European Society of Intensive Care Medicine* souligne l'absence d'évaluation adéquate de ces produits, ne permettant pas de garantir leur sécurité, et recommande une utilisation préférentielle des cristalloïdes en réanimation [77].

L'albumine est un soluté de remplissage particulier, car comportant deux effets indissociables : expansion volémique et correction de l'hypoalbuminémie. Utilisée pour corriger une hypovolémie, l'albumine à 4 % testée dans l'étude « SAFE » n'améliore pas le pronostic des patients de réanimation par rapport au sérum « physiologique ». Après ajustement, une meilleure survie dans le sous-groupe des patients traités pour un sepsis est cependant retrouvée [18, 78]. Ce résultat favorable d'une expansion volémique par l'albumine à 4 % au cours du sepsis nécessite d'être confirmé par un nouvel essai. Deux essais randomisés ont par la suite testé l'intérêt de l'albumine au cours du sepsis sévère et du choc septique, mais après une phase initiale de réanimation comportant réhydratation et expansion volémique. L'albumine à 20 % était ici utilisée pour ses propriétés antioxydantes et modulatrices de l'inflammation avec pour objectif la correction de l'hypoalbuminémie [23]. Le premier essai, français, incluant 800 patients en choc septique, ne retrouve pas de différence sur la survie [79]. Le deuxième, italien, incluant 1 800 patients avec un sepsis sévère ou un choc septique, ne montre pas non plus de bénéfice de l'albumine sur la survie des patients [80]. Une méta-analyse regroupant les

essais testant l'albumine comme soluté de remplissage ou pour corriger l'hypoalbuminémie au cours du sepsis conclut à une bonne tolérance de l'albumine, mais à son absence d'efficacité en termes de réduction de la mortalité [81]. Il faut rappeler que l'utilisation de l'albumine hyperconcentrée chez des patients non hypovolémiques comporte un risque important d'œdème pulmonaire [82, 83].

Les études menées sur l'albumine chez les patients cirrhotiques ne s'appliquent pas aux patients traités en réanimation. Les indications classiquement reconnues de l'albumine hyperoncotique sont le syndrome hépatorénal en association avec un vasopresseur, l'infection spontanée du liquide d'ascite et l'évacuation d'un volume important d'ascite réfractaire [84]. Ces indications reposent cependant sur des niveaux de preuve faibles [85]. La réduction de la mortalité obtenue par une perfusion d'albumine chez les patients traités pour une infection du liquide d'ascite reste difficile à interpréter du fait de l'absence d'expansion volémique dans le groupe contrôle [86]. L'administration d'albumine à 20 % en association avec les antibiotiques a également été testée chez 200 patients cirrhotiques présentant une infection autre que le liquide d'ascite. Cet essai français ne retrouve pas de différence sur l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë et la mortalité à 3 mois était de 28 % dans le groupe albumine et 20 % dans le groupe contrôle [83].

Il n'y a pas de place reconnue à l'utilisation des solutés hypertoniques pour le remplissage vasculaire. Bien que l'hypertonie de ces solutés leur confère plusieurs avantages (expansion volémique rapide, épargne liquidienne, contrôle de la pression intracrânienne, modulation de l'inflammation, préservation de l'intégrité de l'endothélium vasculaire, inotropisme cardiaque [29, 87]), les résultats des essais cliniques dans la prise en charge des patients traumatisés [88, 89] ou en choc septique [33] sont décevants.

Conclusion

Les solutés de remplissage sont des médicaments ; à ce titre, ils doivent avoir des indications, des contre-indications et une posologie. À ce jour, l'indication du remplissage et le volume à administrer restent insuffisamment définis. Ceci expose les patients aux risques d'un excès de remplissage entravant leur pronostic. Ce risque est commun à tous les solutés.

Les essais comparatifs récents confirment que les cristalloïdes peuvent être utilisés en première intention chez les patients de réanimation nécessitant une expansion volémique. Ils sont recommandés en première intention en cas de déshydratation, au cours du sepsis, pour la prise en charge des polytraumatisés et des traumatisés crâniens [7,36, 90, 91]. Le choix du meilleur cristalloïde en termes de tonicité et de charge chlorée reste encore débattu. Les HEA sont interdits en réanimation ; les autres colloïdes de synthèse n'ont pas été suffisamment étudiés avant leur mise sur le marché pour garantir leur sécurité. Les effets prometteurs d'un remplissage par l'albumine à 4 % dans le sepsis nécessitent d'être confirmés, son coût bien supérieur doit être compensé par un impact clinique bénéfique clair.

Références

- [1] Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *The New England journal of medicine* 2013; 369 : 1243–51.
- [2] Janeway CA, Gibson ST, Woodruff LM, et al. Chemical, clinical, and immunological studies on the products of human plasma fraction. VII. Concentrated human serum albumin. *J Clin Invest* 1944; 23 : 465–90.
- [3] Schortgen F, Deye N, Brochard L. Preferred plasma volume expanders for critically ill patients : results of an international survey. *Intensive Care Med* 2004; 30 : 2222–9.
- [4] Stoneham MD. An evaluation of methods of increasing the flow rate of i.v. fluid administration. *Br J Anaesth* 1995; 75 : 361–5.
- [5] Hahn RG, Svensen C. Plasma dilution and the rate of infusion of Ringer's solution. *Br J Anaesth* 1997; 79 : 64–7.
- [6] Zhang H, Voglis S, Kim CH, et al. Effects of albumin and Ringer's lactate on production of lung cytokines and hydrogen peroxide after resuscitated hemorrhage and endotoxemia in rats. *Crit Care Med* 2003; 31 : 1515–22.
- [7] Vincent JL, de Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med* 2013; 369 : 1726–34.
- [8] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of sepsis and septic shock : 2016. *Intensive care medicine* 2017; 43 : 304–77.
- [9] Aya HD, Rhodes A, Chis Ster I, et al. Hemodynamic effect of different doses of fluids for a fluid challenge : a quasi-randomized controlled study. *Critical care medicine* 2017; 45 : e161–8.
- [10] Aman J, Groeneveld AB, van NieuwAmerongen GP. Predictors of pulmonary edema formation during fluid loading in the critically ill with presumed hypovolemia. *Crit Care Med* 2012; 40 : 793–9.
- [11] Drobin D, Hahn RG. Volume kinetics of Ringer's solution in hypovolemic volunteers. *Anesthesiology* 1999; 90 : 81–91.
- [12] Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange : an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth* 2012; 108 : 384–94.
- [13] Goertz AW, Mehl T, Lindner KH, et al. Effect of 7.2% hypertonic saline/6% hetastarch on left ventricular contractility in anesthetized humans. *Anesthesiology* 1995; 82 : 1389–95.
- [14] Kumar A, Anel R, Bunnell E, et al. Preload-independent mechanisms contribute to increased stroke volume following large volume saline infusion in normal volunteers : a prospective interventional study. *Crit Care* 2004; 8 : R128–36.
- [15] Walley KR, McDonald TE, Wang Y, et al. Albumin resuscitation increases cardiomyocyte contractility and decreases nitric oxide synthase II expression in rat endotoxemia. *Crit Care Med* 2003; 31 : 187–94.
- [16] Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367 : 1901–11.
- [17] Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.4 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367 : 124–34.
- [18] Investigators The SAFE Study. A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2004; 350 : 2247–56.
- [19] Margaron MP, Soni NC. Changes in serum albumin concentration and volume expanding effects following a bolus of albumin 20% in septic patients. *Br J Anaesth* 2004; 92 : 821–6.
- [20] Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, et al. The endothelial glycocalyx : composition, functions, and visualization. *PflugersArchiv. European journal of physiology* 2007; 454 : 345–59.
- [21] Burke-Gaffney A, Evans TW. Lest we forget the endothelial glycocalyx in sepsis. *Crit Care* 2012; 16 : 121.
- [22] Salmon AH, Satchell SC. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease : albuminuria and increased microvascular permeability. *J Pathol* 2012; 226 : 562–74.
- [23] Boisrame-Helms J, Boivin A, Delabranche X, et al. Albumine humaine comme traitement adjuvant du sepsis et du choc septique : mythe et réalité. *Réanimation* 2014; 23 : 148–58.
- [24] Funk W, Baldinger V. Microcirculatory perfusion during volume therapy. A comparative study using crystalloid or colloid in awake animals. *Anesthesiology* 1995; 82 : 975–82.
- [25] Jacob M, Bruegger D, Rehm M, et al. Contrasting effects of colloid and crystalloid resuscitation fluids on cardiac vascular permeability. *Anesthesiology* 2006; 104 : 1223–31.
- [26] Marx G, Cobas Meyer M, Schuerholz T, et al. Hydroxyethyl starch and modified fluid gelatin maintain plasma volume in a porcine model of septic shock with capillary leakage. *Intensive Care Med* 2002; 28 : 629–35.
- [27] Powers KA, Kapus A, Khadaroo RG, et al. 25 % Albumin modulates adhesive interactions between neutrophils and the endothelium following shock/resuscitation. *Surgery* 2002; 132 : 391–8.
- [28] Anning PB, Finney SJ, Singh S, et al. Fluids reverse the early albumin leakage in rodent mesenteric venules. *Intensive Care Med* 2004; 30 : 1944–9.
- [29] Oliveira RP, Velasco I, Soriano FG, et al. Clinical review : Hypertonic saline resuscitation in sepsis. *Crit Care* 2002; 6 : 418–23.
- [30] Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, et al. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010; 36 : 949–55.
- [31] Staub NC. Pulmonary edema : physiologic approaches to management. *Chest* 1978; 74 : 559–64.
- [32] Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354 : 2564–75.
- [33] Asfar P, Schortgen F, Boisrame-Helms J, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPERSES) : a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2017; 5 : 180–90.
- [34] Legrand M, Dupuis C, Simon C, et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients : a retrospective observational study. *Crit Care* 2013; 17 : R278.
- [35] O'Mara MS, Slater H, Goldfarb IW, et al. A prospective, randomized evaluation of intraabdominal pressures with crystalloid and colloid resuscitation in burn patients. *J Trauma* 2005; 58 : 1011–8.
- [36] Trull A, Hughes V, Cooper D, et al. Influence of albumin supplementation on tacrolimus and cyclosporine therapy early after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8 : 224–32.
- [37] Reinhart K, Perner A, Sprung CL, et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; 38 : 368–83.
- [38] Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes : incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; 13 : 301–10.
- [39] Moran M, Kapsner C. Acute renal failure associated with elevated plasma oncotic pressure. *N Engl J Med* 1987; 317 : 150–3.
- [40] Schortgen F, Girou E, Deye N, et al. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med* 2008; 34 : 2157–68.
- [41] Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C, et al. Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 1996; 348 : 1620–2.
- [42] Druml W, Polzleitner D, Laggner AN, et al. Dextran-40, acute renal failure, and elevated plasma oncotic pressure. *N Engl J Med* 1988; 318 : 252–4.
- [43] Legendre C, Thervet E, Page B, et al. Hydroxyethylstarch and osmotic-nephrosis-like lesions in kidney transplantation. *Lancet* 1993; 342 : 248–9.
- [44] Schick MA, Isbary TJ, Schlegel N, et al. The impact of crystalloid and colloid infusion on the kidney in rodent sepsis. *Intensive Care Med* 2009; 36 : 541–8.

- [45] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358 : 125–39.
- [46] Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis : a multicenter randomized study. *Lancet* 2001; 357 : 911–6.
- [47] Bayer O, Reinhart K, Kohl M, et al. Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance and patient outcomes in patients with severe sepsis— a prospective sequential analysis. *Crit Care Med* 2012; 40 : 2543–51.
- [48] Economidou D, Kapoukranidou D, Dimitriadis C, et al. Osmotic nephrosis due to the use of antiadhesive membrane intraperitoneally. *Nephro Dial Transplant* 2011; 26 : 697–701.
- [49] Economidou D, Stavrinou E, Giamalis P, et al. Acute kidney injury due to osmotic nephrosis following intraoperative placement of an intraperitoneal antiadhesive barrier. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2011; 57 : 304–7.
- [50] Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, et al. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999; 90 : 1265–70.
- [51] Quilley CP, Lin YS, McGiff JC. Chloride anion concentration as a determinant of renal vascular responsiveness to vasoconstrictor agents. *Br J Pharmacol* 1993; 108 : 106–10.
- [52] Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest* 1983; 71 : 726–35.
- [53] Wan L, Bellomo R, May CN. The effect of normal saline resuscitation on vital organ blood flow in septic sheep. *Intensive Care Med* 2006; 32 : 1238–42.
- [54] Olivier PY, Beloncle F, Seegers V, et al. Assessment of renal hemodynamic toxicity of fluid challenge with 0.9% NaCl compared to balanced crystalloid (PlasmaLyte) in a rat model with severe sepsis. *Annals of intensive care* 2017; 7 : 66.
- [55] Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al. Association between a chloride-liberal vs chloriderestrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012; 308 : 1566–72.
- [56] Shaw AD, Raghunathan K, Peyrel FW, et al. Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. *Intensive Care Med* 2014; 40 : 1897–905.
- [57] Ince C, Groeneveld AB. The case for 0.9% NaCl : is the undefendable, defensible? *Kidney international* 2014; 86 : 1087–95.
- [58] Young JB, Utter GH, Schermer CR, et al. Saline versus Plasma-Lyte A in initial resuscitation of trauma patients : a randomized trial. *Ann Surg* 2014; 259 : 255–62.
- [59] Young P, Bailey M, Beasley R, et al. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit : The SPLIT Randomized Clinical Trial. *Jama* 2015; 314 : 1701–10.
- [60] Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *The New England journal of medicine* 2018; 378 : 829–39.
- [61] McLroy D, Murphy D, Kasza J, et al. Effects of restricting perioperative use of intravenous chloride on kidney injury in patients undergoing cardiac surgery : the LICRA pragmatic controlled clinical trial. *Intensive care medicine* 2017; 43 : 795–806.
- [62] Ahn HJ, Yang M, Gwak MS, et al. Coagulation and biochemical effects of balanced salt-based high molecular weight vs saline-based low molecular weight hydroxyethyl starch solutions during the anhepatic period of liver transplantation. *Anaesthesia* 2018; 63 : 235–42.
- [63] Olinger GN, Werner PH, Bonchek LI, et al. Vasodilator effects of the sodium acetate in pooled protein fraction. *Ann Surg* 1979; 190 : 305–11.
- [64] Vincent JL, Vanherweghem JL, Degaute JP, et al. Acetate-induced myocardial depression during hemodialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 1982; 22 : 653–7.
- [65] Davies PG, Venkatesh B, Morgan TJ, et al. Plasma acetate, gluconate and interleukin-6 profiles during and after cardiopulmonary bypass : a comparison of Plasma-Lyte 148 with a bicarbonatebalanced solution. *Crit Care* 2011; 15 : R21.
- [66] Van der Linden P, Ickx BE. The effects of colloid solutions on hemostasis. *Can J Anaesth* 2006; 53 : S30–9.
- [67] Patel A, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of 6 % tetrastarch (hydroxyethyl starch 130/0.4 or 0.42) for severe sepsis reporting mortality : systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine* 2013; 39 : 811–22.
- [68] Haase N, Perner A, Hennings LI, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis : systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2013; 346. f839 (Clinical research ed).
- [69] Haase N, Wetterslev J, Winkel P, et al. Bleeding and risk of death with hydroxyethyl starch in severe sepsis : post hoc analyses of a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2013; 39 : 2126–34.
- [70] Christidis C, Mal F, Ramos J, et al. Worsening of hepatic dysfunction as a consequence of repeated hydroxyethylstarch infusions. *J Hepatol* 2001; 35 : 726–32.
- [71] Cooper DJ, Myburgh J, Heritier S, et al. Albumin resuscitation for traumatic brain injury : is intracranial hypertension the cause of increased mortality? *J Neurotrauma* 2013; 30 : 512–8.
- [72] Stander S, Richter L, Osada N, et al. Hydroxyethyl Starch-induced Pruritus : Clinical Characteristics and Influence of Dose, Molecular Weight and Substitution. *Acta DermVenereol* 2013 Sep 16; <https://doi.org/10.2340/00015555-1639>. [Epub ahead of print].
- [73] Annane D, Siami S, Jaber S, et al. Effects of Fluid Resuscitation With Colloids vs Crystalloids on Mortality in Critically Ill Patients Presenting With Hypovolemic Shock : The CRISTAL Randomized Trial. *JAMA* 2013; 310 : 1809–17.
- [74] Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation : a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309 : 678–88.
- [75] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Hydroxyethyl_starch_107i/Procedure_started/WC500237820.pdf.
- [76] Annane D, Fuchs-Buder T, Zoellner C, et al. EMA recommendation to suspend HES is hazardous. *Lancet* 2018; 391 : 736–8.
- [77] Reinhart K, Perner A, Sprung CL, et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; 38 : 368–83.
- [78] Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, et al. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2011; 37 : 86–96.
- [79] Charpentier J, Mira J. EARSS study group. Efficacy and tolerance of hyperoncotic albumin administration in septic shock patients : the EARSS study. *Intensive Care Med* 2011; 37 : S115.
- [80] Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370 : 1412–21.
- [81] Patel A, Laffan MA, Waheed U, et al. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis : systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ* 2014; 349. g4561 (Clinical research ed).
- [82] Ginsberg MD, Palesch YY, Hill MD, Martin RH, Moy CS, Barsan WG, Waldman BD, Tamariz D, Ryckborst KJ. High-dose albumin treatment for acute ischaemic stroke (ALIAS) Part 2 : a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2013; 12 : 1049–58.
- [83] Thevenot T, Bureau C, Oberti, et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *Journal of hepatology* 2015; 62 : 822–30.
- [84] EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of hepatology* 2010; 53 : 397–417.

- [85] Wong F. Drug insight : the role of albumin in the management of chronic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4 : 43–51.
- [86] Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341 : 403–9.
- [87] Tyagi R, Donaldson K, Loftus CM, Jallo J. Hypertonic saline : a clinical review. *Neurosurg Rev* 2007; 30 : 277–89. discussion 289-90.
- [88] Bulger EM, May S, Brasel KJ, et al. Out-of-hospital hypertonic resuscitation following severe traumatic brain injury : a randomized controlled trial. *Jama* 2010; 304 : 1455–64.
- [89] Cooper DJ, Myles PS, McDermott FT, et al. Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury : a randomized controlled trial. *Jama* 2004; 291 : 1350–7.
- [90] Oddo M, Poole D, Helbok R, et al. Fluid therapy in neurointensive care patients : ESICM consensus and clinical practice recommendations. *Intensive care medicine* 2018; 44 : 449–63.
- [91] Rossaint R, Bouillon B, Cerny V. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma : 4th edition. *Critical Care* 2016; 20 : 100.