

Approche de Stewart : ou comment faire du neuf avec du vieux ?

The Stewart Analysis: Pour New Wine into Old Bottles

A. Blanchard · A. Lorthioir · V. Zhygalina · E. Curis

Reçu le 20 mars 2014 ; accepté le 8 avril 2014
© SRLF et Springer-Verlag France 2014

Résumé L'interprétation de l'état acidobasique peut se faire par deux approches : classique, centrée sur le bicarbonate, ou moderne ou approche de Stewart, dans laquelle le bicarbonate est considéré comme une variable dépendante. L'analyse classique repose sur l'interprétation simultanée de la bicarbonatémie et de la PCO_2 . Le *base excess* (BE) permet de quantifier la part métabolique d'un désordre acidobasique. Le trou anionique plasmatique (TAP, corrigé par l'albuminémie) vise à détecter la présence d'anions indosés. L'approche dite moderne de Stewart repose sur quatre grands principes de la physique-chimie : l'équilibre de dissociation de l'eau, la loi de dissociation des acides faibles, l'électroneutralité et la conservation de la masse. Elle identifie trois variables indépendantes : la différence des ions forts (SID), la concentration totale d'acide faible et la pression partielle de dioxyde de carbone (PCO_2). Les ions forts sont les ions totalement dissociés au pH plasmatique : acides forts (Cl^- et lactate, $pKa < 4$) et bases fortes (Na^+ , K^+ , Ca^{++} et Mg^{++} , $pKa > 12$). Le SID est physiologiquement de 40 mEq/l, ce qui correspond aux anions des acides faibles totaux. Ils sont quantifiés par la somme de l'albuminate, des phosphates et des bicarbonates, étroitement corrélée au BE de l'approche classique. Stewart définit un *strong ion gap* (SIG) équivalent au TAP moins la bicarbonatémie. On parle ainsi d'acidose à SID diminué et de SIG normal à la place d'aci-

dose hyperchlorémique à TAP normal. Cette revue tente de démontrer comment ces deux approches regardent à travers des prismes différents les mêmes phénomènes complexes d'équilibration entre les tampons.

Mots clés État acide–base · Stewart · *Strong ion difference* · *Base excess* · Trou ionique plasmatique

Abstract The interpretation of acid–base status can be achieved by two approaches: the classic bicarbonate-centred one and the modern one based on Stewart approach, in which bicarbonate is considered as a dependent variable. The classic analysis is based on the simultaneous interpretation of plasma bicarbonate and the partial pressure of carbon dioxide (PCO_2). The Base Excess (BE) allows quantifying the metabolic contribution to the acid–base disorder. The plasma anion gap (TAP, corrected by the albumin) aims to detect the presence of non-dosed anions. The so-called modern Stewart analysis is based on four main principles of physics and chemistry: the equilibrium dissociation of water, the law of dissociation of weak acids, electroneutrality and conservation of mass. It identifies three independent variables: the strong ion difference (SID), the total concentration of weak acid and PCO_2 . Strong ions are plasma ions completely dissociated: strong acids (Cl^- and lactate, $pKa < 4$) and strong bases (Na^+ , K^+ , Ca^{++} and Mg^{++} , $pKa > 12$). The SID physiologically equals 40 mEq/l, corresponding to the whole weak acids buffers. The latter is quantified by the sum of albuminate, phosphate and bicarbonate, a term that is closely related to the BE of the classical approach. Stewart defines a strong ion gap (SIG) equivalent to TAP which is subtracted by bicarbonatemia. Low SID acidosis with normal anion gap. This review attempts to demonstrate that these two approaches look at the complex phenomena of equilibration between buffers through different prisms.

Keywords Acid–base state · Stewart · *Strong ion difference* · *Base excess* · Plasmatic ionic gap

A. Blanchard (✉) · A. Lorthioir
Faculté de médecine, université Paris-Descartes, France
e-mail : anne.blanchard@egp.aphp.fr

V. Zhygalina · E. Curis
Assistance publique–Hôpitaux de Paris,
hôpital européen Georges-Pompidou,
centre d'investigation clinique, F-75015 Paris, France

A. Blanchard · A. Lorthioir
Inserm, CIC 1418, Paris

E. Curis
Laboratoire de biomathématiques, faculté de pharmacie,
université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité, F-75005 Paris

Inserm, UMR 1144, Paris

Introduction

Chez le sujet normal, le pH extracellulaire est maintenu sensiblement constant (entre 7,37 et 7,43), de même que le pH cellulaire dont la valeur, généralement inférieure, varie selon le tissu considéré de 6,8 à 7,2. Cette constance est liée à la régulation du milieu intérieur qui fait que l'organisme s'adapte à des apports acides ou basiques en éliminant une quantité d'acide ou de base équivalente. Ainsi, le lapin, dont l'alimentation apporte un bilan positif de bases, élimine une urine à pH alcalin, riche en bicarbonate. Au contraire, l'Homme soumis à une alimentation occidentale apportant environ 1 mmol/kg par jour d'acides fixes, excrète des urines acides (pH voisin de 6,0), riches en tampons lui permettant d'excréter cette charge acide.

Toute analyse de l'état acidobasique comporte nécessairement trois étapes :

- définir des critères de lecture transversale des anomalies éventuelles de l'état acide-base ;
- catégoriser les anomalies ;
- en cas d'anomalie, analyser les raisons de la non-adaptation (agression acidobasique dépassant les capacités normales d'adaptation ou anomalie primitive de la régulation).

L'interprétation de l'état acidobasique peut se faire par deux approches : la première dite classique, centrée sur le bicarbonate, la seconde dite moderne ou approche de Stewart qui considère le bicarbonate comme une variable dépendante et met en exergue un équilibre plasmatique entre acides faibles et forts, bases fortes et CO_2 . Pour comprendre ce qui les distingue, approches classique et moderne vont être successivement exposées après un bref rappel des principes physicochimiques qui régissent l'état acidobasique d'un milieu liquide, comme le plasma, et qui sont le fondement de ces deux approches.

L'état acidobasique est défini à partir de la concentration en cations H_3O^+ , plus simplement notés H^+ (proton), et est exprimé à l'aide du pH, défini par $\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$. De cette concentration découle directement la concentration en anions hydroxydes, OH^- : en effet, le produit $[\text{H}^+] \times [\text{OH}^-]$ est constant, du fait de l'autoprotolyse de l'eau : $2 \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{O}^+ + \text{OH}^-$, de constante $K_e = 10^{-14}$. Dans l'eau pure, seul cet équilibre contrôle le pH, $[\text{H}^+] = [\text{OH}^-]$ pour assurer l'électroneutralité, ce qui conduit à $[\text{H}^+] = 10^{-7}$, et le pH vaut donc 7.

Toute espèce qui conduira à modifier la quantité de protons modifiera donc le pH. On appelle *acide*, au sens de Brønsted-Lowry, toute espèce capable de libérer un proton et *base* toute espèce capable de capter un proton. À chaque acide AH (ou BH^+) correspond donc une base A^- (ou B),

dite base conjuguée, et les deux espèces sont reliées par l'équilibre :



de constante d'équilibre $K_a = \frac{[\text{A}^-][\text{H}^+]}{[\text{AH}]}$. On parle de couple acidobasique, caractérisé par son $\text{pK}_a = -\log K_a$. Cet équilibre étant obligatoirement vérifié (les réactions d'échange de protons étant pratiquement instantanées), le pH est donc imposé par le rapport des concentrations des deux formes du couple, selon l'équation $\text{pH} = \text{pK}_a + \frac{\log[\text{A}^-]}{[\text{AH}]}$. Toute modification de la concentration de la base ou de l'acide du couple déplacera l'équilibre, donc le pH, de même que tout changement du pK_a (par la température ou par la force ionique, c'est-à-dire, conceptuellement, par la concentration totale de charges). Un apport de l'acide augmentera la concentration en H^+ , donc diminuera le pH ; un apport de la base l'augmentera.

On peut aussi voir cet équilibre comme une façon de maintenir le pH : un apport de protons déplacera l'équilibre vers la formation de l'acide, et la concentration en protons, donc le pH, restera donc pratiquement inchangée : on parle de *tampon*. La capacité du tampon à compenser les changements de concentration de protons (*pouvoir tampon*) est maximale lorsque les deux espèces sont en même quantité, donc lorsque $\text{pH} = \text{pK}_a$ du couple tampon considéré.

Dans le sang, de très nombreux couples acidobasiques sont présents : ces équations s'appliquent pour chacun d'eux. Reste à savoir quels sont ceux qui s'adaptent « passivement » au pH et quels sont ceux que l'organisme contrôle, en adaptant le rapport acide/base, afin d'assurer le maintien du pH. C'est principalement sur le choix de ce couple témoin, « tampon actif » du plasma, que diffèrent les deux approches.

Approche dite « classique »

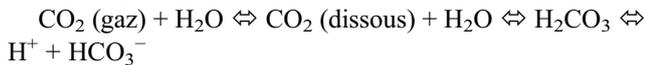
Rationnel

L'état acide-base, tel qu'il est encore enseigné au cours du premier cycle des années de médecine, est centré sur le caractère central du système tampon bicarbonate dans la régulation de l'homéostasie acidobasique. Ce système tampon est composé du couple $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$. Or, H_2CO_3 (acide carbonique) est en équilibre rapide avec CO_2 dissous (du fait de la catalyse de la réaction $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$ par l'anhydrase carbonique), et ce CO_2 dissous peut être éliminé sous forme gazeuse dans les alvéoles pulmonaires — on parle d'acide volatil. Par ailleurs, la base du couple, l'anion HCO_3^- (hydrogénocarbonate ou, plus communément, bicarbonate), peut être éliminée par voie rénale ou générée par divers processus métaboliques. Il est donc envisageable de considérer ce tampon comme le tampon « actif » du plasma, l'organisme adaptant les entrées et sorties de CO_2

et de HCO_3^- pour s'adapter aux apports et consommations de protons par les autres processus et ainsi maintenir le pH plasmatique. Ce tampon « actif » est en équilibre avec les autres tampons non bicarbonate (albumine, phosphate et hémoglobine principalement) [1].

Équilibre acidobasique : équilibre entre tampons bicarbonate- CO_2 et tampons fixes intra- et extracellulaires

L'ensemble des réactions évoquées ci-dessus se traduit par les trois équilibres suivants :



À chacun de ces équilibres est associée une constante : $K_1 = \frac{[\text{CO}_2]}{P_{\text{CO}_2}}$, où P_{CO_2} est la pression partielle du CO_2 ; $K_h = \frac{[\text{H}_2\text{CO}_3]}{[\text{CO}_2]}$ et $K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$. En combinant ces équations, on obtient l'équation d'Henderson-Hasselbach, en notant α le coefficient de solubilité du CO_2 :

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \frac{\log([\text{HCO}_3^-])}{\alpha P_{\text{CO}_2}}$$

Comme pour n'importe quel couple donneur/accepteur de protons, des variations de bicarbonatémie ou de CO_2 peuvent se produire en raison d'une altération de la quantité totale ($\text{CO}_2 + \text{HCO}_3^-$), par apport ou consommation, ou secondairement à un changement du pH.

Le pouvoir tampon du couple $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ devrait être faible : en effet, le pouvoir tampon d'un couple est maximal à son pK_a , pH de demi-dissociation auquel la quantité d'acide protoné est égale à la quantité d'acide non protoné. Or, le pK_a de 6,2 de ce couple est très inférieur au pH plasmatique. L'importance du système tampon $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ vient de son caractère de tampon ouvert qui fait que toute variation de la P_{CO_2} ou du bicarbonate va être compensée par la régulation rénale de HCO_3^- ou pulmonaire de CO_2 de sorte à maintenir le rapport $[\text{HCO}_3^-]/\alpha P_{\text{CO}_2}$ le plus constant possible sur une large plage de pH englobant le pH plasmatique. Ainsi, dans une acidose respiratoire chronique due à une P_{CO_2} trop élevée, l'augmentation de réabsorption rénale du bicarbonate permet d'augmenter la bicarbonatémie. Au contraire, la baisse de bicarbonatémie dans une acidose métabolique sera compensée par une hyperventilation et donc une baisse de la P_{CO_2} .

La relation entre tampons bicarbonates et non bicarbonates est très étroite. Au cours d'une acidose métabolique, 50 % de la charge acide est tamponnée par les tampons intracellulaires, mettant en jeu les tampons non $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$. Dans une acidose respiratoire, la charge acide est essentiellement tamponnée en intracellulaire, en générant du bicarbonate dont la concentration plasmatique s'élève. Cette élévation sera maintenue par l'augmentation de la réabsorption rénale de bicarbonate. Prenant en compte la régulation rénale

du bicarbonate et ventilatoire du CO_2 , le bicarbonate est habituellement considéré comme une variable régulée, sinon indépendante.

Régulation rénale de l'état acide-base

Charge acide physiologique

Physiologiquement, l'organisme lutte contre deux types de charge acide. La production acide principale est la charge en acides volatils sous forme de CO_2 issu de la respiration cellulaire (de l'ordre de 20 000 mmol/j). Grâce aux chémorécepteurs, les variations de P_{CO_2} sont immédiatement perçues, et la ventilation s'adapte pour la maintenir sensiblement constante. La charge alimentaire en acides fixes est quantitativement plus faible (1 mmol/kg par jour) mais doit être tamponnée puis excrétée dans les urines. L'excrétion acide rénale des acides fixes se fait sous deux formes : acidité titrable et ions ammonium (NH_4^+), tandis que l'urine physiologiquement acide (pH \approx 6,0) ne contient pas ou peu de bicarbonate (Fig. 1) [2,3].

Anions/cations métabolisables/non métabolisables

L'apport alimentaire (ou intraveineux) acide ou basique net dépend des cations et anions accompagnants, au travers de leurs propriétés acidobasiques et de leur métabolisme. L'apport d'un anion métabolisable basique (comme le lactate) associé au sodium (non métabolisable, sans propriété acidobasique) conduit à une consommation de protons, ce qui équivaut pour l'équilibre du tampon bicarbonate à un apport de bicarbonate ; tandis que le métabolisme de 1 mmol de cation acide (comme le NH_4^+) associé à du chlore (sans propriété acidobasique) consommera 1 mmol de bicarbonate.

Excrétion acide rénale/régénération des tampons bicarbonates et tampons fixes

Les tampons plasmatiques, en particulier bicarbonate, permettent de compenser un apport en protons dans le plasma. Mais ces protons doivent être éliminés de l'organisme et les tampons régénérés, sans quoi le pouvoir tampon sera rapidement épuisé. Cette élimination se fait par les urines, sous forme d'acidité « titrable » (acides faibles organiques, de $\text{pK}_a < 7$) et de cations ammonium (acide faible du couple $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$, de $\text{pK}_a = 9,25$).

Les acides faibles filtrent au pH plasmatique et sont excrétés dans une urine plus acide que le plasma (pH voisin de 6,0). L'excrétion acide sous forme d'acidité titrable correspond à la quantité d'acides faibles ayant accepté des protons le long du tubule rénal. Chaque proton excrété sous forme d'acidité titrable peut être vu, dans le cadre du tampon bicarbonate, comme le résultat de la dissociation d' H_2CO_3 et

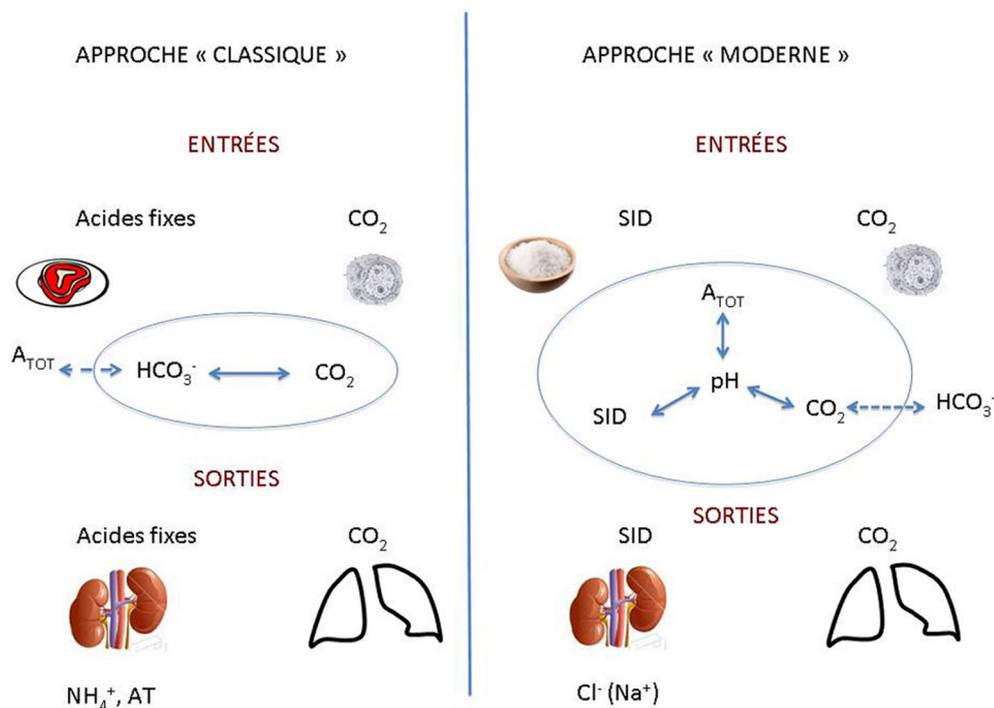


Fig. 1 Différence conceptuelle entre l'approche centrée sur le bicarbonate et l'approche de Stewart. L'approche centrée sur le bicarbonate repose sur l'équation d'Henderson-Hasselbach déterminant l'état d'équilibre du système tampon $\text{HCO}_3\text{-CO}_2$. La relation entre tampons bicarbonates et non bicarbonates est très étroite. Au cours d'une charge acide métabolique, 50 % de la charge acide est tamponnée par les tampons intracellulaires, mettant en jeu les tampons $\text{HCO}_3\text{-CO}_2$. La charge en acides fixes alimentaire est éliminée par les reins sous forme d'acidité titrable et de NH_4^+ . Le modèle de Stewart s'organise autour de trois variables indépendantes : la pression partielle de dioxyde de carbone, la différence des ions forts et la concentration totale d'acide faible. Les concentrations en ions de bicarbonate et de l'hydrogène sont tributaires de ces trois facteurs, en liaison avec les constantes de dissociation des acides faibles (dépendantes de la température) et de l'eau. Le bilan acide est essentiellement déterminé par la différence en ions forts des apports qui modifie la différence des ions forts (SID) plasmatique. Les reins rétablissent l'équilibre plasmatique en ajustant l'excrétion d'ions forts, et plus particulièrement de chlorure

s'accompagne donc de la création d'un anion bicarbonate qui va partir dans la circulation systémique pour contribuer à régénérer les tampons de l'organisme consommés transitoirement par la charge acide. Cette excrétion acide « titrable » tire son nom de ce qu'elle se quantifie par titration : il faut autant de soude pour ramener le pH urinaire au pH plasmatique que de protons acceptés par les tampons urinaires. Elle n'inclut pas l'ammonium, qui reste majoritairement protoné au pH plasmatique et dont le dosage repose soit sur une titration jusqu'à un pH supérieur à 10, soit sur une mesure colorimétrique.

L'ammonium est lui généré par les reins : pour une molécule de glutamine métabolisée, deux molécules de NH_4^+ sont sécrétées dans la lumière tubulaire, correspondant à deux protons éliminés, et deux molécules de bicarbonate extrudées au pôle basolatéral. Si l'ammonium est excrété, l'effet net sera une sécrétion de protons et une génération de bicarbonates : les tampons sont directement (bicarbonate) ou indirectement (tampons fixes) régénérés et la charge acide éliminée.

Au final, la charge acide physiologique transitoirement tamponnée par les systèmes tampons de l'organisme va être éliminée dans les urines pour un tiers sous forme d'acidité titrable et deux tiers sous forme de NH_4^+ . En cas de charge acide supraphysiologique (par exemple lors d'une diarrhée aiguë), le rein va pouvoir générer à partir de la glutamine du NH_4^+ et du bicarbonate en très grande quantité, ce qui sera la variable d'ajustement majeure de l'excrétion acide [4].

En cas de charge en bicarbonate, les reins ont une forte capacité à excréter du bicarbonate, si celui-ci est apporté avec du sodium. La déplétion chlorée gêne cette adaptation par un mécanisme indépendant de la volémie, du débit de filtration glomérulaire et de la kaliémie [5].

Évaluation clinique de l'état acide-base

Équation d'Henderson-Hasselbach

Dans l'approche centrée sur le bicarbonate, les changements primitifs de PCO_2 ont été appelés troubles acidobasiques

respiratoires, reflétant une anomalie dans le bilan de masse de CO₂ en raison d'une élimination alvéolaire du CO₂ anormale. Tous les autres troubles acidobasiques ont été appelés troubles métaboliques ayant en commun un changement dans la concentration de bicarbonate plasmatique. Cette variation est secondaire à une modification du bilan de bicarbonate, qu'elle soit due à la consommation ou à la génération de bicarbonate par des réactions de transfert résultant de l'altération de l'équilibre de masse des tampons de non-bicarbonate extra- ou intracellulaires dans leurs formes protonées ou déprotonées.

Ainsi, une solution de bicarbonate pure modélisée par l'équation d'Henderson-Hasselbach est trop simple comme modèle du sang et du liquide extracellulaire. En raison de la présence de tampons non bicarbonate, en particulier l'albumine et l'hémoglobine, une modification de la concentration de bicarbonate ne reflète pas la quantité totale d'acides ou de bases non carboniques accumulée. Mais le plus important est que la concentration en bicarbonate n'est pas indépendante des variations de PCO₂. Lorsque la PCO₂ augmente, l'acide carbonique est tamponné par des tampons non bicarbonate, ce qui génère du bicarbonate dont la concentration augmente. Une concentration élevée de bicarbonate peut donc être interprétée à tort comme une alcalose métabolique lorsque l'acidose respiratoire en est la cause.

Buffer base et base excess (BE)

Cette observation a conduit au développement d'outils permettant de normaliser les bicarbonates ou de quantifier la composante métabolique d'une anomalie acide-base. En 1948, Singer et Hastings ont proposé le terme *buffer base* pour définir la somme des concentrations de HCO₃⁻ et des tampons acides faibles non volatils [6]. Un changement du *buffer base* correspond à une variation de la composante métabolique.

Les méthodes de calcul de *buffer base* ont ensuite été affinées pour donner naissance à la méthodologie du BE, qui consiste à quantifier la quantité de base ou d'acide qui doit être ajoutée in vitro au sang total pour rétablir le pH à 7,40 en maintenant la PCO₂ à 40 mmHg. Le BE est traditionnellement calculé par l'équation de van Slyke développée par Siggaard-Anderson [7].

$$BE = ([HCO_3^-] - 24,4 - [2,3 \times [Hb] + 7,7] \times [pH - 7,4]) \times (1 - 0,023 \times [Hb])$$

Où [HCO₃⁻] et [Hb] sont exprimés en mmol/l.

Classification des désordres de l'état acide-base

L'approche classique sépare les désordres respiratoires, métaboliques et mixtes. Dans l'approche classique, cette analyse se fait à partir de la bicarbonatémie, de la PCO₂ et du BE pour identifier en particulier la part métabolique à une

acidose respiratoire. Dans les troubles métaboliques, la classification intègre depuis toujours la chlorémie (acidose hyperchlorémique et alcalose hypochlorémique), mais plus pour distinguer les anomalies dans lesquelles le chlore compense la baisse ou la hausse du bicarbonate, pour le maintien de l'électroneutralité, que comme mécanisme physiopathologique [8].

Trou anionique plasmatique (TAP)

En plus des propriétés acidobasiques, le plasma doit satisfaire à l'électroneutralité. Cette idée est à l'origine du TAP qui mesure l'excès apparent de charges positives par rapport aux charges négatives lorsque l'on réalise les dosages des ions courants. Dans une acidose métabolique, le TAP vise indirectement à identifier la présence d'un anion organique, tel que le lactate ou les corps cétoniques, pouvant être responsable de l'acidose et associé à une élévation du TAP. Conçu à l'origine avec la prise en compte de la kaliémie, le TAP est le plus souvent calculé à partir de la différence $[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$ avec des valeurs normales légèrement variables selon les auteurs, avec une maximale autour de 16 mmol/l. Sa valeur est généralement positive et reflète les anions qui ne sont pas pris en compte : les protéines (quantitativement les plus importants chez les sujets sains), les phosphates, sulfates et autres anions indosés [9].

La raison de l'omission du potassium est que la variabilité absolue observée de sa concentration est cliniquement faible. Cependant, la prise en compte de la kaliémie dans le calcul est utile lorsque sa valeur est sensiblement augmentée ou diminuée. Par exemple, si la kaliémie augmente de 3 mmol/l, cela se traduira par une sous-estimation de 3 mmol/l du TAP ne prenant pas en compte la kaliémie.

L'autre écueil important du TAP obtenu par cette formule est qu'il peut être pris en défaut par la présence d'une hypoalbuminémie pouvant masquer la présence d'acides organiques. Ainsi, le TAP varie de 2,3 à 2,5 mEq/l pour toute variation de 1 g/l d'albuminémie. Le trou anionique corrigé de ce facteur peut être calculé en utilisant l'équation de Figge : $TAP_{cor} = TAP + 0,25 \times (\text{albuminémie normale} - \text{albuminémie mesurée})$ où les albuminémies sont exprimées en g/l [10].

L'insuffisance rénale chronique induit classiquement l'apparition progressive d'une acidose métabolique à TAP augmenté, reflet de l'accumulation plasmatique d'anions partiellement dissociés au pH plasmatique. Cependant, quelle que soit la fonction rénale, une acidose avec TAP normal doit classiquement faire évoquer soit une origine extrarénale, soit la présence d'une acidose tubulaire. Ces deux étiologies se distinguent par l'estimation de l'excrétion urinaire nette acide, somme de l'ammoniurie (variable d'adaptation) et de l'acidité titrable soustraite de la bicarbonaturie.

Réponse rénale à l'acidose

La mesure de la concentration urinaire des cations NH_4^+ étant rarement disponible, il a été proposé d'estimer l'ammoniurie par le calcul du trou anionique urinaire (TAU) ($\text{TAU} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-]$), la quantité de bicarbonate urinaire étant considérée comme quantitativement négligeable lorsque le pH urinaire reste inférieur à 6,5 (Fig. 2). Certains auteurs ont proposé de remplacer le trou anionique par le trou osmotique, moins utilisé et qui ne sera pas détaillé [2]. Le principe du TAU est que l'augmentation de l'excrétion de NH_4^+ se traduit par l'augmentation de l'excrétion de cations indosés (NH_4^+) et de chlorure. Chez un sujet à fonction rénale normale, sans acidose et soumis à une alimentation occidentale, l'excrétion urinaire de NH_4^+ est voisine de 40 mmol/24h, et le TAU physiologique est positif (environ 30 mmol/24h). En cas d'acidose métabolique extrarénale, le NH_4^+ urinaire augmente progressivement au-dessus de 75 mmol/24h et est excrété avec des ions chlorure. Les autres anions et cations indosés ne variant pas significativement, le TAU devient alors négatif. Lors d'une acidose tubulaire, l'excrétion de NH_4^+ reste proche de 40 mmol/24h, et le TAU urinaire est anormalement (compte tenu de l'acidose) positif. La limite du TAU est que la mesure de la chlorurie est parfois plus difficile à obtenir en routine que celle de l'ammoniurie.

On voit ici que le raisonnement de « l'approche centrée sur le bicarbonate » analyse le bilan acide-base en termes d'entrées ou pertes de HCO_3^- ou CO_2 compensées (ou non) par la régulation de la ventilation (CO_2) ou l'élimination d'acide/régénération rénale du bicarbonate.

Approche « moderne » : l'état acide-base, revisité par Stewart

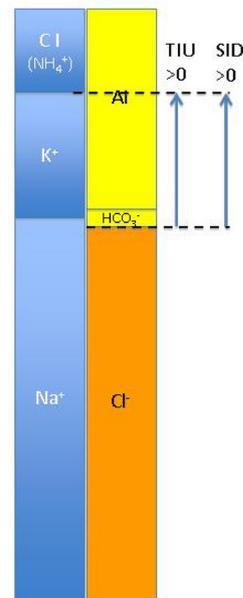
Rationnel : loi physicochimique de solutions hydroélectrolytiques

Stewart, trouvant l'approche centrée sur le bicarbonate source de confusion et inadéquate, a apporté à la physiologie des troubles acide-base une approche fondée sur des notions anciennes en forte relation avec les approches de van Slyke et de Singer et Hastings. Son analyse repose sur quatre grands principes de la physique-chimie : l'équilibre de dissociation de l'eau, la loi de dissociation des acides faibles (rappelés en introduction), l'électroneutralité et la conservation de la masse [11]. Si l'on considère un couple acide-base faible AH/A^- , en présence d'autres ions « spectateurs » (sans propriétés acidobasiques) et du couple $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$, ces quatre principes conduisent aux équations suivantes :

Dissociation de l'eau :

$$[\text{H}^+] \times [\text{OH}^-] = K_e = 10^{-14}$$

Urine normale



Adaptation physiologique à une acidose métabolique

Fig. 2 Analyse de la réponse rénale à une acidose métabolique selon l'approche centrée sur le bicarbonate et l'approche de Stewart. La charge en acides fixes alimentaire est éliminée par les reins sous forme d'acidité titrable et de NH_4^+ . Physiologiquement cette excrétion est relativement faible, et il existe dans l'urine plus de cations dosés (sodium et potassium) que d'anions dosés (chlorure). Cela est objectivé dans l'approche classique par un trou ionique urinaire (TIU) positif, et, dans l'approche de Stewart, par une différence des ions forts (SID) urinaires également positive. En réponse à une charge acide, l'augmentation de l'excrétion de NH_4^+ se fait sous la forme de chlorure d'ammonium. La baisse relative des cations dosés par rapport aux anions dosés fait que le TIU (approche classique) et le SID urinaire (approche moderne) se négativent

Dissociation de l'acide carbonique :

$$K_{\text{Bicar}} = \frac{[\text{H}^+][\text{HCO}_3^-]}{[\alpha P_{\text{CO}_2}]}$$

Dissociation de l'acide faible :

$$K_a = \frac{[\text{A}^-][\text{H}^+]}{[\text{AH}]}$$

Conservation de la masse :

$$[\text{AH}] + [\text{A}^-] = A_{\text{TOT}}, \text{ concentration totale du couple}$$

Électroneutralité :

$$[\text{H}^+] + [\text{Na}^+] + [\text{Ca}^{++}] + [\text{Mg}^{2+}] + \text{CI} = [\text{OH}^-] + [\text{A}^-] + [\text{HCO}_3^-] + [\text{Cl}^-] - \text{AI}$$

où K_{Bicar} est la constante d'acidité du couple $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$, K_a la constante d'acidité de l'acide faible, α est le coefficient de solubilité du CO_2 dans le plasma, CI et AI sont les cations et anions indosés. Il n'y a pas d'équation de

conservation de la masse pour le couple $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$, puisque c'est un système ouvert.

Le modèle de Stewart identifie dans ces équations trois variables indépendantes, à l'origine du contrôle du pH plasmatique : la différence des ions forts (SID, *strong ion difference*), la concentration totale d'acide faible et la pression partielle de dioxyde de carbone (PCO_2). Les concentrations en anions bicarbonates et en protons sont tributaires de ces trois facteurs, en liaison avec les constantes de dissociation des acides faibles (dépendantes de la température) et de l'eau [12].

Ions forts, SID

Les ions forts d'une solution aqueuse sont les ions totalement dissociés, définis comme ayant des constantes de K supérieures à 10^{-4} ($\text{pKa} < 4$, acides forts) ou inférieures à 10^{-12} ($\text{pKa} > 12$, bases fortes) et donc totalement dissociés au pH plasmatique. Dans les fluides corporels, les principaux ions forts sont Na^+ , K^+ et Cl^- (auxquels s'ajoute en

pathologie le lactate dont le pKa est de 3,8) [13]. Ces ions forts sont habituellement considérés sans propriété acidobasique parce que totalement dissociés au pH plasmatique, mais vont jouer un rôle central dans la théorie de Stewart.

L'effet des ions forts peut être généralisé par un terme qui exprime la charge nette négative ou positive qu'ils exercent : la « différence des ions forts » ou SID.

Le [SID] (mEq/l) dans le plasma est normalement égal à la différence :

$$[\text{SID}] = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{H}^+] + [\text{Ca}^{2+}] + [\text{Mg}^{2+}] - [\text{Cl}^-] - \text{anions indosés}$$

Si seuls ces ions étaient présents, la concentration de protons serait déterminée uniquement par la loi d'électroneutralité et la constante de dissociation de l'eau K'_w .

$$[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{H}^+] - [\text{Cl}^-] - \text{K}'_w/[\text{H}^+] = 0$$

Dans le plasma normal, $[\text{Na}^+] = 140$ mEq/l, $[\text{K}^+] = 4$ mEq/l et $[\text{Cl}^-] = 104$ mEq/l, il existe peu de cations divalents et pas ou peu de lactates. Ainsi, le SID normal est d'environ 40 mEq/l. En pratique clinique, le SID n'est pas utilisé, mais remplacé par le SID apparent (SID_{app}) (Fig. 3) :

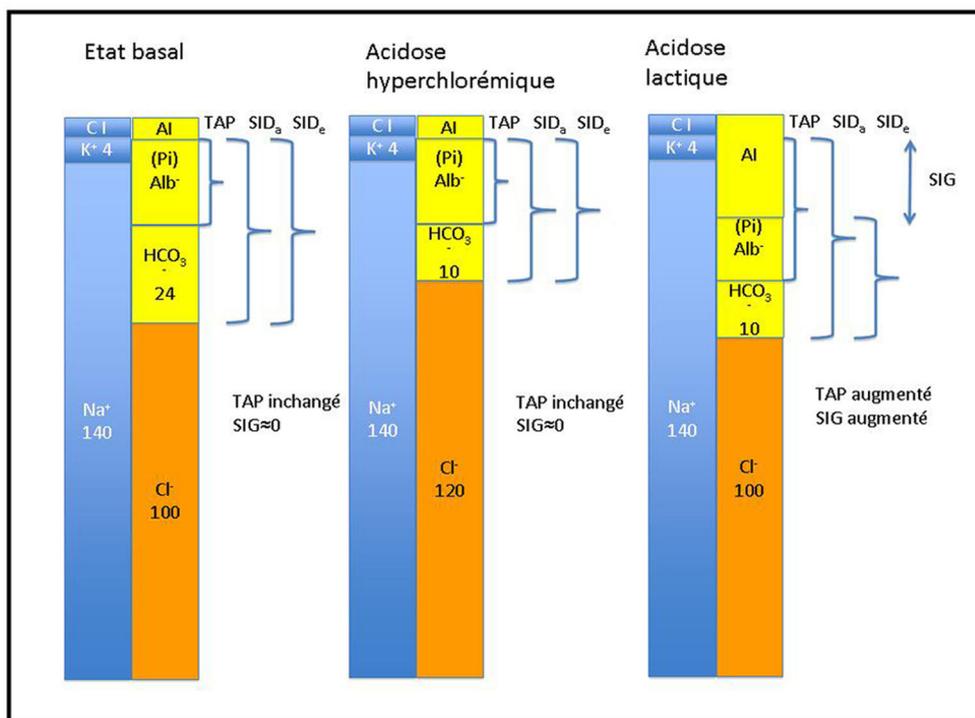


Fig. 3 Analyse d'une acidose métabolique selon l'approche centrée sur le bicarbonate et l'approche de Stewart. Dans l'approche centrée sur le bicarbonate, un élément d'interprétation majeur est le trou anionique plasmatique (représenté ici en tenant compte du potassium), qui augmente dans l'acidose lactique. Dans le modèle de Stewart, cette analyse repose sur la différence entre différence des ions forts apparente (SIDa, somme sodium plus potassium moins chlorure), et SID efficace (SIDE) qui représente les acides faibles (essentiellement albuminate et bicarbonate). Physiologiquement, SIDa et SIDE sont extrêmement proches, et le *strong anion gap* (SIG), différence entre les deux, est très proche de zéro. Dans l'acidose hyperchlorémique, le trou anionique ne varie pas, les SID apparents et efficaces baissent, sans variation du SIG. Dans l'acidose lactique, le SID apparent augmente sans variation du SIDE, et le SIG augmente. CI : cations indosés ; AI : anions indosés

$$\text{SID}_{\text{app}} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-]$$

S'il n'y avait pas d'autres électrolytes dans le plasma, $[\text{OH}^-]$ serait égal au SID plasmatique, proche de 40 mEq/l, soit un pH proche de 12, beaucoup plus élevé que le pH normal de 7,4. Le pH est en réalité plus bas grâce à deux éléments régulateurs : les tampons fixes (acides faibles) et le CO_2 .

Acides faibles

Les acides faibles (A_{TOT} ou acides faibles totaux) sont les tampons qui existent dans le plasma dans un état partiellement dissocié. La dissociation étant déterminée par la constante de dissociation, seuls les acides faibles avec un pK_a qui est proche du pH plasmatique sont des tampons efficaces. Le pK_a du groupe imidazole de l'histidine dans les molécules des protéines étant pratiquement identique au pH de l'eau, les protéines plasmatiques ont un rôle majeur. Dans le plasma, l'équivalence ionique des protéines plasmatiques peut être obtenue en multipliant la teneur en protéines (g/l) par 0,24 [14]. L'autre acide faible plasmatique est représenté par les phosphates. En plus de leur pK_a , l'efficacité des tampons dépend de leur concentration totale A_{TOT} . Bien que la proportion d'acide faible dissocié/non dissocié puisse varier (variable dépendante), la somme des formes dissociée et non dissocié ($[\text{AH}] + [\text{A}^-]$) reste constante, selon la loi de conservation de la masse, et cette somme est la variable indépendante.

La contribution au SID des acides faibles, albuminate (Alb^-) et phosphates (HPO_3^{2-}) peut être obtenue par les formules suivantes [13] :

$$\text{Plasma } [\text{Alb}^-] = [\text{Alb}] \times (0,123 \text{ pH} - 0,631)$$

$$\text{Plasma } [\text{HPO}_3^{2-}] = [\text{Phos}] \times (0,309 \text{ pH} - 0,469)$$

auxquels s'ajoute le bicarbonate. On définit le SID effectif (SID_{eff}) comme la somme de ces tampons :

$$\text{SID}_{\text{eff}} = [\text{Alb}^-] + [\text{HPO}_3^{2-}] + [\text{HCO}_3^-] \text{ (en mEq/l)}$$

Physiologiquement, en l'absence d'anions indosés, $\text{SID}_{\text{eff}} = \text{SID}_{\text{app}}$ et la différence entre les deux, qui définit le *strong ion gap* (SIG), est nulle. En pathologie, une augmentation du lactate va augmenter le SID_{app} sans affecter le SID_{eff} et le SIG augmente (Fig. 3).

$$\text{SIG} = \text{SID}_{\text{app}} - \text{SID}_{\text{eff}} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-]) - ([\text{Alb}^-] + [\text{HPO}_3^{2-}] + [\text{HCO}_3^-])$$

Dioxyde de carbone

Le système de $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ agit principalement par des variations dans son contenu total, provoquées par les variations de PCO_2 et $[\text{H}^+]$. Les relations entre les variables de ce système peuvent être exprimées par l'équation de Henderson-Hasselbach.

Dans cette équation, la PCO_2 est considérée comme la variable indépendante du système « ouvert » de CO_2 , et les

concentrations $[\text{H}^+]$ et $[\text{HCO}_3^-]$ comme les variables dépendantes [12]. Selon Stewart, traiter la concentration plasmatique de bicarbonate comme une variable dépendante et prédire ses variations comme une conséquence d'une modification du SID est supposée être beaucoup plus exact.

Régulation rénale de l'état acide-base

Charge acide physiologique

Selon l'hypothèse de Stewart, les troubles de l'état acide-base doivent faire intervenir des modifications primaires d'une des trois variables indépendantes. Ces changements vont presque toujours entraîner des mécanismes adaptatifs qui, pour être efficaces, doivent aussi impliquer les variables indépendantes (par exemple, des changements dans la ventilation entraînant des changements dans la PCO_2 , ou l'élimination d'excès d'ions forts entraînant une augmentation de l'excrétion urinaire d'ions forts) (Fig. 1).

Anions/cations métabolisables/non métabolisables

Dans l'hypothèse de Stewart, le bilan acide n'est pas lié au métabolisme des cations et anions comme consommateurs ou générateurs de bicarbonate. L'apport acide ou basique dépend du ratio acides forts/bases fortes et des acides faibles des entrées et des sorties (« SID entrant » et « SID sortant »). Un exemple très cité est l'acidose induite par l'apport de NaCl isotonique. En physiologie classique, cette acidose est attribuée à la dilution du bicarbonate à laquelle on peut ajouter l'effet inhibiteur de l'élévation de la volémie sur la réabsorption de bicarbonate. Selon Stewart, le SID moins élevé dans le perfusât que dans le plasma aboutirait à une diminution du SID plasmatique et donc à une acidose métabolique [15]. La substitution d'une partie du chlore par du lactate permet de prévenir cette acidose, dans la mesure où ce lactate peut être métabolisé [16,17].

Excrétion acide rénale/régénération des tampons bicarbonates et tampons fixes

Comme annoncé ci-dessus, l'adaptation à un désordre acido-basique vise soit à réguler la PCO_2 par la ventilation, soit à rétablir le SID ou la concentration en acide faible.

L'importance de l'ammoniac dans l'approche de Stewart vient de ce que la production du cation ammonium (NH_4^+) permet l'excrétion urinaire de l'anion chlorure, sans perte des cations forts. L'augmentation du SID et son effet sur le pH permettent secondairement de générer du bicarbonate à partir du CO_2 [18].

Inversement, dans l'alcalose métabolique, la réabsorption de plus de chlorure par les cellules tubulaires rénales

(couplée à la sécrétion de bicarbonate) permettrait de réduire le SID de plasma et donc d'abaisser le pH du plasma.

Évaluation clinique de l'état acide-base : SID, BE et TAP

Si on regarde l'équation du SID_{app}, elle apparaît très similaire au calcul du TAP, à la réserve près que la bicarbonatémie n'apparaît pas.

Enfin, dans le plasma normal, les notions de *buffer base*, de SID efficace et de BE sont très proches [19].

En effet, le BE peut être considéré comme la quantité d'acide fort ou de base nécessaire pour rétablir le SID de base, au pH de 7,40 et à la PCO₂ de 40 mmHg quand il n'y a pas de changement dans A_{TOT}. Si A_{TOT} change, alors le BE quantifie encore la quantité d'acide fort ou de base nécessaire pour modifier le SID vers un nouveau point d'équilibre où le pH est de 7,40 et la PCO₂ à 40 mmHg. Cette relation entre BE et SID n'est pas surprenante. Le terme « SID » de Stewart se réfère à la différence absolue entre cations et anions complètement (ou presque complètement) dissociés. Selon le principe de la neutralité électrique, cette différence est compensée par les acides faibles et le bicarbonate de telle sorte que le SID peut être défini soit en termes d'ions forts, soit en termes d'acides faibles (incluant le bicarbonate) [18,20]. Ainsi, les changements du SID reflètent les changements du BE.

Finalement, il existe une excellente corrélation entre SIG et TAP corrigé [21]. Le Tableau 1 représente ces similitudes.

Classification des désordres de l'état acide-base

Troubles respiratoires, métaboliques et mixtes : intérêt du SID

La classification découlant naturellement de la théorie de Stewart repose sur les variations des trois variables indépendantes et a été détaillée précédemment, et sont analysées d'après SID_{app}, SID_{eff} et SIG (Fig. 3) [22]. La définition des troubles acidobasiques d'origine respiratoire pure est inchangée par rapport au modèle classique. La présence d'un désordre métabolique associé repose sur le calcul du SID_{app} et SID_{eff}, et du SIG.

Une acidose métabolique est généralement en rapport avec une baisse du SID soit par augmentation du chlore, soit par baisse de la natrémie (ce qui pour un physiologiste est choquant puisque la natrémie est avant tout le reflet de l'hydratation intracellulaire). Les acidoses par perte rénale de bicarbonate deviennent des acidoses par rétention de chlore [23], ce qui peut être utilisé pour corriger une alcalose métabolique à l'aide de l'acétazolamide [24].

Une acidose par augmentation des acides faibles est théorique, car phosphates comme albumine varient peu dans le

Tableau 1 Comparaisons du trou anionique plasmatique de l'approche classique au *strong ion difference* de l'approche de Stewart. Comme il peut être constaté, le *strong ion difference* apparent (SID app) ne diffère du trou anionique plasmatique (TAP) que par le bicarbonate absent de sa formule. Le *strong anion gap* (SIG) diffère lui du TAP par la concentration en acide faible. Ces différences/similitudes sont également illustrées sur la Figure 2

$$\begin{aligned} \text{TAP} &= (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) \\ \text{TAP}_{\text{cor}} &= \text{TAP} + 0,25 \text{ (albuminémie normale-albuminémie mesurée)} \\ [\text{SID}] &= [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{H}^+] + [\text{Ca}^{++}] + [\text{Mg}^{2+}] \\ &\quad - [\text{Cl}^-] - \text{anions indosés} \\ \text{SID app} &= [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-] \\ \text{SID eff} &= [\text{Alb}^-] + [\text{HPO}_3^{2-}] + [\text{HCO}_3^-] \text{ (équivalent du BE)} \\ \text{Où plasma } [\text{Alb}^-] &= [\text{Alb}] \times (0,123 \times \text{pH} - 0,631) \\ \text{Et plasma } [\text{HPO}_3^{2-}] &= [\text{Phos}] \times (0,309 \times \text{pH} - 0,469) \\ \text{SIG} &= \text{SID app} - \text{SID eff} \\ \text{Soit SIG} &= [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-] - ([\text{Alb}^-] + [\text{HPO}_3^{2-}] \\ &\quad + [\text{HCO}_3^-]) \\ \text{Donc SIG} &= \text{TAP} - [\text{Alb}^-] - [\text{HPO}_3^{2-}] \end{aligned}$$

sens de la hausse. Une acidose métabolique sans modification du SID mais augmentation du SIG suggère la présence d'anions indosés. Une alcalose métabolique avec augmentation du SID peut être secondaire à une hypochlorémie, comme à une hypernatrémie ou encore à une hypoalbuminémie.

Analyse de la réponse rénale à l'acidose

Les reins sont les régulateurs les plus importants du SID plasmatique pour l'homéostasie acide-base. La concentration des ions forts dans le plasma peut être modifiée en ajustant leur réabsorption ou leur sécrétion tubulaire rénale. Cependant, le sodium est utilisé dans le contrôle du volume extracellulaire, la natrémie dans la régulation du volume intracellulaire et la kaliémie doit être étroitement contrôlée pour assurer l'intégrité des fonctions cardiaques et neuromusculaires. Par conséquent, le chlore apparaît être l'ion fort que le rein utilise pour réguler l'état acide-base sans interférer avec d'autres processus homéostatiques importants. Selon Stewart, l'élimination de plus de chlore dans l'urine va aboutir à augmenter la valeur du SID dans le plasma et donc aider au retour à la normale du pH plasmatique [25]. Selon ce concept, le SID urinaire doit être adapté à la variation du SID plasmatique : la baisse du SID dans une acidose hyperchlorémique doit être compensée par une baisse du SID urinaire en rapport avec l'augmentation de l'excrétion de chlorure [18]. La formule du SID urinaire est en fait identique au TAU de l'approche « classique » : l'interprétation du

TAU évalue indirectement l'excrétion de NH_4^+ tandis que le SID urinaire se focalise directement sur l'excrétion urinaire de chlore (Fig. 2).

Conclusion

D'après Kellum, « ces deux approches classique et moderne prédisent exactement les mêmes changements dans toutes les variables pertinentes et, parce que ces changements se produisent presque instantanément, la détermination de la variable de causalité est extrêmement difficile. Une analogie souvent utilisée est que l'œil nu peut observer le mouvement du soleil en référence à la Terre, mais sans observations supplémentaires (par le télescope de Galilée) ou modèles mathématiques (Copernic), il est impossible de dire quel est l'élément en mouvement » [26], opinion partagée par d'autres physiologistes [1,27]. Dans le cas de la physiologie acide-base, plusieurs variables « bougent » simultanément, ce qui rend l'analyse encore plus difficile. Ces deux approches sont en réalité le miroir d'un même phénomène. Pour beaucoup, sans remettre en cause l'intérêt conceptuel de l'approche de Stewart, l'utilisation du BE et celle du TAP corrigé de l'albuminémie restent les meilleurs outils au lit du malade [21,22,28–30]. Pour d'autres, l'approche de Stewart semble représenter clairement une avancée dans leur pratique clinique [22,30]. L'approche de Stewart a probablement permis de revaloriser le rôle du chlore dans l'homéostasie de l'état acide-base, tandis que parallèlement étaient identifiés à l'échelle moléculaire différents canaux à chlorure et échangeurs Cl/anions, dont la pendrine régulée par l'état acide-base [31,32]. Finalement, entre deux visions, celle dans laquelle les variations de la chlorémie contrebalancent les variations de bicarbonatémie (approche classique) ou l'inverse (approche moderne), comment choisir ? Une réponse serait de déterminer exactement la valeur régulée (bicarbonatémie et/ou pH, chlorémie ou SID), dont la variation, par un mécanisme de *sensing* à identifier, serait l'événement primaire capable d'induire les modifications des autres paramètres. Cette réponse sera, on peut l'espérer, disponible dans les années à venir.

Conflit d'intérêt : A. Blanchard, A. Lorthioir, V. Zhygalina et E. Curis déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Kurtz I, Kraut J, Ormekian V, Nguyen MK (2008) Acid-base analysis: a critique of the Stewart and bicarbonate-centered approaches. *Am J Physiol* 294:F1009–F31
- Halperin ML, Goldstein MB, Kamel KS (2010) Fluid, electrolyte, and acid-base physiology. Elsevier Health Sciences
- Blanchard A, Vargas-Poussou R, Haymann JP (2014) Exploration des fonctions tubulaires rénales. *Encyclopédie médico-chirurgicale, néphrologie* (sous presse)
- Weiner ID, Verlander JW (2011) Role of NH_3 and NH_4^+ transporters in renal acid-base transport. *Am J Physiol* 300:F11–F23
- Rosen RA, Julian BA, Dubovsky EV, et al (1988) On the mechanism by which chloride corrects metabolic alkalosis in man. *Am J Med* 84:449–58
- Singer RB, Hastings AB (1948) An improved clinical method for the estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood. *Medicine* 27:223–42
- Siggaard-Andersen O (1977) The van Slyke equation. *Scand J Clin Lab Invest* 146:15–20
- Frazer SC, Stewart CP (1959) Acidosis and alkalosis: a modern view. *J Clin Pathol* 12:195–206
- Kraut JA, Nagami GT (2013) The serum anion gap in the evaluation of acid-base disorders: what are its limitations and can its effectiveness be improved? *Clin J Am Soc Nephrol* 8:2018–24
- Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V (1998) Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 26:1807–10
- Stewart PA (1983) Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 61:1444–61
- Stewart PA (1978) Independent and dependent variables of acid-base control. *Respir Physiol* 33:9–26
- Rinaldi S, De Gaudio A (2005) Strong ion difference and strong anion gap: the Stewart approach to acid base disturbances. *Curr Anaesth Crit Care* 16:395–402
- Rossing TH, Maffeo N, Fencel V (1986) Acid-base effects of altering plasma protein concentration in human blood in vitro. *J Appl Physiol* (1985) 61:2260–5
- Smuszkiewicz P, Szrama J (2013) Theoretical principles of fluid management according to physicochemical Stewart approach. *Anaesthesiol Intensive Ther* 45:99–105
- Hofmann-Kiefer KF, Chappell D, Kammerer T, et al (2012) Influence of an acetate- and a lactate-based balanced infusion solution on acid base physiology and hemodynamics: an observational pilot study. *Eur J Med Res* 17:21
- Morgan TJ (2005) The meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit: part III — effects of fluid administration. *Crit Care (London, England)* 9:204–11
- Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P (2006) Strong ion difference in urine: new perspectives in acid-base assessment. *Crit Care (London, England)* 10:137
- Corey HE (2003) Stewart and beyond: new models of acid-base balance. *Kidney Int* 64:777–87
- Kellum JA (2005) Clinical review: reunification of acid-base physiology. *Crit Care (London, England)* 9:500–7
- Rastegar A (2009) Clinical utility of Stewart's method in diagnosis and management of acid-base disorders. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1267–74
- Quintard H, Hubert S, Ichai C (2007) What is the contribution of Stewart's concept in acid-base disorders analysis? *Ann Fr Anesth Reanim* 26:423–33
- Ring T, Frische S, Nielsen S (2005) Clinical review: renal tubular acidosis: a physicochemical approach. *Crit Care (London, England)* 9:573–80
- Moviat M, Pickkers P, van der Voort PH, van der Hoeven JG (2006) Acetazolamide-mediated decrease in strong ion difference accounts for the correction of metabolic alkalosis in critically ill patients. *Crit Care (London, England)* 10:R14
- Sirker AA, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED (2002) Acid-base physiology: the “traditional” and the “modern” approaches. *Anaesthesia* 57:348–56
- Kellum JA (1999) Acid-base physiology in the post-Copernican era. *Curr Opin Crit Care* 5:429–35

27. Adroque HJ, Gennari FJ, Galla JH, Madias NE (2009) Assessing acid-base disorders. *Kidney Int* 76:1239–47
28. Matousek S, Handy J, Rees SE (2011) Acid-base chemistry of plasma: consolidation of the traditional and modern approaches from a mathematical and clinical perspective. *J Clin Monit Comput* 25:57–70
29. Morris CG, Low J (2008) Metabolic acidosis in the critically ill: part 2. Causes and treatment. *Anaesthesia* 63:396–411
30. Guerin C, Nesme P, Leray V, et al (2010) Quantitative analysis of acid-base disorders in patients with chronic respiratory failure in stable or unstable respiratory condition. *Respir Care* 55:1453–63
31. Berend K, van Hulsteijn LH, Gans RO (2011) Chloride: the queen of electrolytes? *Eur J Intern Med* 23:203–11
32. Wagner CA, Mohebbi N, Capasso G, Geibel JP (2011) The anion exchanger pendrin (SLC26A4) and renal acid-base homeostasis. *Cell Physiol Biochem* 28:497–504