

# Les utilisations du trou anionique plasmatique corrigé pour le diagnostic de l'acidose métabolique

## Use of Corrected Plasmatic Anion Gap for the Diagnosis of Metabolic Acidosis

M. Meddour · M. Lemyze · D. Thévenin · J. Mallat

Reçu le 4 mai 2015 ; accepté le 24 juin 2015  
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

**Résumé** La compréhension des troubles acidobasiques se fonde sur une démarche diagnostique simple et hiérarchisée se reposant sur l'équation d'Henderson-Hasselbalch. Après avoir déterminé la composante métabolique, le calcul du trou anionique plasmatique (TAP) permet de quantifier les anions indosés. Physiologiquement, il est de  $12 \pm 2$  mEq/l. Néanmoins, dans le cadre de troubles acidobasiques complexes, son calcul peut être pris en défaut, et il est nécessaire de corriger certains paramètres. L'albumine en est le principal à prendre en compte afin de déterminer le TAP corrigé (TAPc), l'hypoalbuminémie étant alcalinisante. Le TAPc peut également être diminué par une grande hyperphosphorémie ou l'augmentation de certains cations ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , hypergammaglobulinémie). Toute variation de la natrémie sans variation proportionnelle de la chlorémie peut également modifier le TAPc. L'utilisation du rapport  $\Delta\text{TAPc}/\Delta\text{HCO}_3^-$  et du rapport Cl/Na constitue une approche complémentaire au calcul du TAPc, utile dans les désordres acidobasiques mixtes.

**Mots clés** Équilibre acide–base · Trou anionique corrigé · Albuminémie · Rapport Na/Cl · *Strong ion gap*

**Abstract** Understanding the acid–base disorders relies on a structured diagnostic approach, based on Henderson-Hasselbalch's equation. After the diagnosis of metabolic acidosis, the calculation of the plasmatic anion gap (AG) evaluates the excess of unmeasured anions, the reference range being  $12 \pm 2$  mEq/l. However, in case of complex disorders, we need to correct the calculation with some parameters that constitute the true AG. Albumin is most clinically relevant to adjust the calculation of the albumin-corrected anion gap (ACAG), because hypoalbuminemia has an alkalizing effect. ACAG can reduce because of hyperphosphotemia or the

increase of some cations (e.g.,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , and hypergammaglobulinemia). Variations of sodium have to be the same as that of chloride to induce no change in the ACAG. The ratios  $\Delta\text{TAPc}/\Delta\text{HCO}_3^-$  and Cl/Na are accurate tools to add to the ACAG, which reveal the mechanism of complex acidosis.

**Keywords** Acid–base status · Corrected anion gap · Albuminemia · Na/Cl ratio · Strong ion gap

## Introduction

L'étude des troubles de l'équilibre acidobasique fait partie intégrante de l'évaluation au quotidien du patient de réanimation. Mais elle nécessite une connaissance solide des notions physiopathologiques utiles au diagnostic d'acidose ou d'alcalose. Le pH est physiologiquement maintenu constant à 7,40. L'approche classique des désordres acidobasiques selon l'équation d'Henderson-Hasselbalch repose sur la loi d'action de masse et l'équilibre entre le système tampon  $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$  et le  $\text{CO}_2$  dissous. Cela se traduit mathématiquement par l'équation suivante :

$$\text{pH} = 6,1 + \log [\text{HCO}_3^-]/0,03 \times \text{PaCO}_2$$

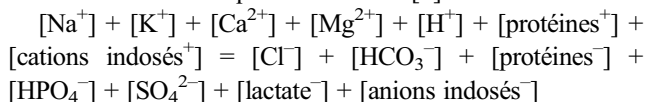
Déoulant de cette approche, les variations de pH vont pouvoir être expliquées par les variations de  $\text{PaCO}_2$  et de  $\text{HCO}_3^-$ . Une diminution du pH à moins de 7,37 avec  $[\text{HCO}_3^-] < 24$  mmol/l ainsi qu'une  $\text{PaCO}_2 < 40$  mmHg définissent l'acidose métabolique. Dès lors, on peut se rendre compte qu'il existe des limites à cette approche classique des troubles de l'équilibre acidobasique par le fait qu'on retrouve une dépendance mathématique entre  $\text{PaCO}_2$  et bicarbonates, que cette équation ignore les tampons non bicarbonates et non volatils tels que les protéines (dont l'albumine en chef de file) et qui sont essentiellement les acides faibles plasmatiques (protéines et phosphates) [1]. L'étape suivante consiste à calculer le trou anionique plasmatique

M. Meddour · M. Lemyze · D. Thévenin · J. Mallat (✉)  
Service de réanimation polyvalente, centre hospitalier de Lens,  
99, route de la Bassée SP8, F-62307 Lens cedex, France  
e-mail : mallatjihad@gmail.com

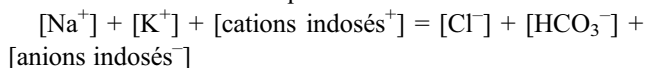
(TAP), afin de préciser le diagnostic étiologique et le(s) mécanisme(s) physiopathologique(s) de cette acidose.

### Trou anionique plasmatique normal

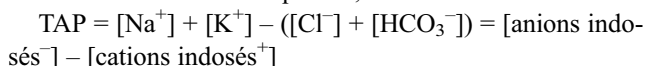
D'un point de vue chimique, le principe d'électroneutralité veut que la somme des charges positives (cations) soit égale à la somme des charges négatives (anions) dans le plasma. On retrouve alors l'équation suivante [2] :



Néanmoins, de manière courante, seuls quatre ions sont mesurés au laboratoire : le sodium, le potassium, le chlore et les bicarbonates. Le reste des ions forme les anions indosés et les cations indosés. L'équation initiale devient alors :



En reformulant cette équation, on obtient alors le TAP :



Du fait du principe d'électroneutralité, le TAP sera considéré comme nul *in vivo*. Néanmoins, *in vitro*, il est toujours mesuré positif du fait d'une concentration d'anions indosés supérieure à celle des cations indosés. L'équation originelle comprend la kaliémie, mais il est classiquement enseigné d'utiliser une équation simplifiée pour calculer le TAP :  $[\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$ . En effet, la prise en compte de la kaliémie dans le calcul du TAP n'a, a priori, d'intérêt que quand elle est très augmentée, ou très diminuée, car ses variations physiologiques sont minimales et n'ont qu'une influence clinique mineure [3]. Il sera donc judicieux de l'incorporer au TAP pour des concentrations très élevées (> 6 mmol/l), car la différence obtenue pouvant être significative dans le calcul.

La valeur normale et classique du TAP est de  $12 \pm 2$  mEq/l. Cette valeur est cependant très variable selon les études, allant de  $6,4 \pm 1,4$  mEq/l [4] à  $15 \pm 2,5$  mEq/l [5]. Il faut savoir que les méthodes de dosage des principaux ions constituant le TAP ont changé ces dernières années. C'est surtout le cas pour le chlore, qui peut être mesuré par électrode ultrasélective aux ions tendant à augmenter la norme de la chlorémie et donc à diminuer la valeur du TAP. On retrouverait alors une valeur de TAP plutôt à  $7 \pm 2$  mEq/l [6]. Il est important d'insister sur le fait que la norme du TAP est variable selon les centres, du fait d'une dépendance à la technique de dosage utilisée selon l'automate de chaque laboratoire de biochimie [3,7]. Cela a une importance majeure pour la précision du calcul du TAP. En plus de la notion de variabilité selon la méthode de mesure, il est intéressant de connaître chez un patient donné le TAP avant et après l'apparition d'une défaillance aiguë, afin de mieux

appréhender la part de modification du TAP [8]. Plus simplement, il suffit d'avoir une notion de la gazométrie artérielle et de l'albuminémie du patient à l'état stable pour mieux évaluer la variabilité intra-individuelle du TAP.

La réponse physiologique à une acidose métabolique est une alcalose ventilatoire secondaire à une hyperventilation, responsable d'une épuration du  $\text{CO}_2$  et d'une normalisation du pH. Cette compensation respiratoire a une valeur prédite selon l'équation suivante :  $\Delta\text{PaCO}_2 = \Delta[\text{HCO}_3^-] \times 1,25$  ; cela afin d'évaluer si une composante respiratoire pourrait être associée à l'acidose métabolique. Le délai théorique pour avoir une réponse complète est classiquement entre 12 et 24 heures. À l'inverse, lors d'une alcalose respiratoire, il existe une compensation métabolique, par une excrétion tubulaire proximale et distale de  $\text{HCO}_3^-$ , qui sera déterminée selon le caractère aigu ou chronique de l'alcalose : pour une alcalose respiratoire aiguë, on compte une diminution de 2 mEq/l de  $\text{HCO}_3^-$  pour une diminution initiale de 10 mmHg de  $\text{PaCO}_2$ , cela pouvant s'effectuer en quelques minutes, tandis que pour une alcalose respiratoire chronique, on comptera une diminution de 5 mEq/l de  $\text{HCO}_3^-$  pour une diminution initiale de 10 mmHg de  $\text{PaCO}_2$ , avec un délai d'installation pouvant aller de deux à cinq jours [9]. On retrouve régulièrement une élévation du TAP dans les alcaloses ventilatoires, avec trois mécanismes potentiels mis en cause de manière inconstante [10] :

- une augmentation de la production de lactate par augmentation de la glycolyse liée à l'hyperventilation d'une alcalose respiratoire aiguë ;
- une augmentation de l'excrétion de bicarbonates dans les urines associée à une excrétion de sodium provoquant une contraction volémique, elle-même responsable d'une potentielle hyperalbuminémie (qui aura un pouvoir acidifiant) ;
- un changement de valence de certains ions à un pH alcalin, en particulier le phosphate et l'albumine, qui sont des anions indosés.

### Acidoses à TAP normal et à TAP augmenté

Une fois que la norme du TAP est bien définie par le clinicien, il faut déterminer si l'acidose est en relation avec une élévation du TAP ou non.

#### Acidoses à TAP augmenté

On définit une augmentation du TAP, comprenant la kaliémie, s'il est supérieur à 16 mEq/l. Lorsque l'acidose est liée à l'accumulation d'un proton combiné à un anion peu ou pas métabolisé, l'accumulation de cet anion non mesuré augmente le trou anionique. L'acidose est donc liée à

l'accumulation de protons, mais l'anion indosé non métabolisé représente un outil diagnostique. Au cours de ces désordres aboutissant à une acidose métabolique à TAP augmenté, l'acide organique est ingéré ou généré plus rapidement qu'il ne peut être métabolisé ou excrété, aboutissant à la fois à une diminution de bicarbonates et à l'accumulation du sel de sodium de cet acide dans le plasma [11]. On distingue donc de multiples étiologies aux acidoses métaboliques à TAP augmenté [12] :

- acidocétoses : diabétique, de jeûne, alcoolique ;
- acidoses lactiques :
  - par production de L-lactate : états de choc, sepsis, hypoxémie sévère, infarctus mésentérique, insuffisance hépatique, déficit sévère en thiamine, crises convulsives ou exercice musculaire intense, cancers évolués ; intoxications au NO, au cyanure, à la metformine, à l'éthanol, au méthanol, à l'éthylène-glycol, au propylène-glycol, au paraldéhyde, aux salicylés, au propofol ;
  - par production de D-lactate dans le syndrome de grêle court [13] ou en cas d'ischémie mésentérique, où il serait potentiellement plus spécifique que le L-lactate [14], et dans les deux cas son élévation est liée à une hyperproduction exclusivement faite par les bactéries du tube digestif ;
- insuffisance rénale sévère ;
- lyse cellulaire massive ;
- intoxication à l'acide pyroglutamique.

Il est intéressant de noter l'intérêt particulier de l'observation d'un TAP augmenté lors d'une acidose lactique au D-lactate, car ce dernier n'est pas mesuré en routine dans les laboratoires de biochimie. En effet, son dosage est rendu difficile du fait d'interférences avec le dosage du L-lactate et de la L-LDH. Plusieurs méthodes de dosage sont disponibles, utilisant soit des méthodes d'oxydation, soit de déprotéinisation [15], sans qu'il n'y ait de méthode utilisée en routine dans les laboratoires de biochimie. Dans tous les cas, le L-lactate étant l'isomère classiquement dosé, il aura une concentration normale dans une situation d'acidose au D-lactate.

### Acidoses à TAP normal

Les acidoses à TAP normal sont toujours en relation avec une hyperchlorémie. Dans une acidose métabolique, où l'excès d'acide est tamponné par un bicarbonate extracellulaire, le bicarbonate est remplacé sur une base équimolaire par le chlore, n'entraînant pas de modification du trou anionique. L'acidose hyperchlorémique est une conséquence de la rétention nette d'HCl ou d'un équivalent métabolique ou bien d'une perte de bicarbonate de sodium ou de son équivalent métabolique (excrétion de sel ou d'anion orga-

nique en excès proportionnel de chlore). On retrouve les étiologies suivantes [12] :

- pertes de bicarbonates :
  - digestives : diarrhées, fistules digestives ;
  - acidoses tubulaires rénales de type 2 ;
- diminution de l'excrétion rénale d'acides :
  - acidoses tubulaires rénales de type 1 ou 4 ;
  - insuffisance rénale modérée ;
- acidoses de dilution, nutrition parentérale exclusive, causes iatrogènes (cholestyramine, chlorhydrate d'arginine, chlorure d'ammonium).

### TAP corrigé à l'albumine

La valeur du TAP est avant tout due à une prédominance de charges négatives en rapport avec les anions indosés. Le système tampon  $[\text{protéines}^+]/[\text{protéines}^-]$  représente la majeure partie de ces anions indosés, en particulier l'albumine, qui constitue environ 75 % de cette charge anionique. La sérum-albumine humaine est une grosse protéine de 67,5 kDa, composée de 585 acides aminés et riche en histidines, qui sont chargées négativement à un pH physiologique [16]. Sa concentration normale est d'environ 40 g/l. L'hypoalbuminémie est très fréquente et précoce en réanimation, avec une incidence rapportée de 30 à 40 % [17]. L'hypoalbuminémie est un marqueur pronostique en réanimation, mais physiologiquement elle intervient aussi dans l'interprétation du TAP. En effet, elle a un effet alcalinisant et pourra par conséquent masquer une acidose métabolique à TAP augmenté. Du fait de cette limite du TAP, il a été proposé par Gabow [18] d'utiliser un facteur correctif consistant en une diminution de 2,5 mEq/l de TAP pour une diminution de 10 g/l d'albuminémie. Ces données ont été confirmées par les travaux de Figge et al. [17,19]. Dans leur étude faite sur 265 prélèvements sanguins de 152 patients, le retentissement d'une hypoalbuminémie sur le TAP a été étudié grâce à un modèle mathématique complexe [19]. Les résultats ont été identiques et ont permis d'élaborer une équation pour un TAP corrigé (TAPc) selon l'albuminémie du patient :

$$\text{TAPc} = \text{TAP} + 0,25 \times (\text{albuminémie normale} - \text{albuminémie mesurée})$$

où l'albuminémie est en gramme par litre. Depuis ces résultats, il paraît convenu d'utiliser cette formule pour calculer le TAPc d'emblée, afin de ne pas méconnaître une acidose pouvant être masquée aux yeux du clinicien. Néanmoins, la détermination exacte du facteur correctif a longtemps été débattue. Un facteur de 0,27 a été préconisé dans une population pédiatrique [20], tandis qu'une valeur de 0,15 à 0,2 était suggérée par l'équipe de Carvounis et Feinfeld [21], puis finalement une valeur de 0,23 sur une plus large cohorte de patients [16]. En définitive, ce facteur correctif correspond à

la charge nette négative de l'albumine proportionnellement à sa concentration et à son état de dissociation selon le pH plasmatique [18], ce qui théoriquement le fait varier de 0,23 pour un pH à 7,20 jusqu'à 0,25 pour un pH à 7,40 ou 7,50 [22].

Sachant que l'hypoalbuminémie est relativement fréquente dans la population de patients de réanimation, il existe, a priori, un réel intérêt d'utiliser le TAPc pour diagnostiquer une acidose métabolique à TAP augmenté. L'acidose lactique est une cause importante d'acidose chez les patients de réanimation. La littérature validant le TAPc pour diagnostiquer une acidose lactique est assez partagée, avec plusieurs études en faveur d'une utilisation du TAPc [23–25], avec également une validation en pédiatrie [26], mais d'autres, au contraire, qui ne retrouvent pas d'intérêt pour le diagnostic [27,28]. Quoique ces travaux ne soient pas très anciens, il faut bien admettre en 2015 que la mesure de la lactatémie est faite dans tous les laboratoires de biochimie ou sur tous les automates de mesure des gaz du sang. Ce faisant, le TAPc n'a finalement que peu d'intérêt dans le diagnostic positif d'une hyperlactatémie. En revanche, il a été montré dans une population de chocs septiques que le TAPc était bien plus précis pour mettre en évidence une augmentation d'anions indosés, en comparaison au TAP, avec des aires sous les courbes (AUC) ROC respectives de 0,995 et 0,865 [29] (Tableau 1). Ces données dans le choc septique ont été rapportées dans de nombreux travaux, montrant que les principales causes d'acidose métabolique dans cette population d'étude sont la présence d'anions indosés et l'hyperchlorémie [30–32].

D'autres travaux ont cherché à mettre en avant un intérêt pronostique du calcul du TAPc. Cela a été montré dans une population de réanimation médicale, où un TAPc augmenté multipliait la probabilité de décès par 11 et la durée de séjour en réanimation par 3 [33]. Une étude japonaise a montré l'intérêt du TAPc pour prédire un retour à une activité cardiaque spontanée dans la réanimation de l'arrêt cardiocirculatoire, avec une meilleure valeur prédictive pour le TAPc (AUC à 0,871 ; Se = 86 % ; Spé = 75 %) que pour le TAP (AUC à 0,850 ; Se = 82 % ; Spé = 69 %), et une valeur de TAPc élevée (> 30 mEq/l) était en défaveur d'une récupération de l'arrêt

cardiaque [34]. Enfin, dans la population des patients insuffisants rénaux chroniques, il existerait un intérêt pronostique du TAPc [35], pouvant être considéré comme un marqueur du déclin du débit de filtration glomérulaire et de la progression de la maladie rénale chronique [36], avec une bonne corrélation à l'accumulation de toxines urémiques.

## TAPc bas ou négatif

Une importante déviation dans la valeur du TAPc à la baisse est un événement extrêmement rare (2,9 % dans une revue de Lolekha et al. [37]). Cela peut signifier avant tout une erreur de mesure du laboratoire dans un des ions constituant le TAPc (plus de 90 % des cas) ou un changement important de concentration d'un anion ou d'un cation indosé.

## Hypergammaglobulinémie

L'excès de gammaglobulines monoclonales, qui sont fortement chargées négativement ou positivement, à un pH physiologique, va entraîner une modification du TAPc. Le myélome à IgG va donner un TAPc bas (voire, exceptionnellement, négatif) car les IgG sont cationiques, tandis qu'un myélome à IgA donnera un TAPc augmenté car les IgA sont anioniques dans le plasma à un pH physiologique [10,38]. En revanche, il n'existe pas de modification du TAPc dans le myélome à IgM ou à chaînes légères [39]. Toutes ces données ont été confirmées par le fait que le traitement du myélome permet une résolution des anomalies métaboliques de manière concomitante à la diminution de l'immunoglobuline monoclonale. Mais le TAPc n'est pas un outil diagnostique fiable de gammopathie monoclonale, du fait d'une faible sensibilité [39]. Enfin, une hypoalbuminémie, une hypercalcémie et/ou une insuffisance rénale sont quasi systématiquement associées et participent au trouble acidobasique dans le cadre d'un myélome, pouvant ainsi être des facteurs confondants. On notera qu'une hypergammaglobulinémie polyclonale peut également provoquer une baisse du TAPc.

**Tableau 1** Aires sous les courbes ROC (AUC) pour chacune des variables pouvant prédire une augmentation des anions indosés (définie par un *strong ion gap* > 8 mEq/l)

Variabes	AUC	Se (%)	Spé (%)	VPP (%)	VPN (%)
BE	0,715	70	50	74	45,5
TAP	0,865	35	90	87,5	41
TAPc	0,995	95	100	100	92

Se : sensibilité ; Spé : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; BE : *base excess* ; TAP : trou anionique plasmatique ; TAPc : trou anionique plasmatique corrigé à l'albumine. Valeurs données pour un BE < -2 mEq/l ; un TAP > 19 mEq/l et un TAPc > 17 mEq/l. Tableau tiré de la référence [29].



## Hypermagnésémie et hypercalcémie

Une élévation de ces deux cations non mesurés peut participer à une diminution du TAPc. Oster et al. ont cherché à mettre en évidence une diminution du TAPc dans le cadre d'une hypercalcémie liée à un myélome et/ou une hyperparathyroïdie et concluait en une diminution du TAPc uniquement dans le cadre de l'hyperparathyroïdie [40]. En revanche, l'hypermagnésémie serait moins pourvoyeuse de baisse du TAPc.

## Hyperlithiémie

Elle se retrouve exclusivement dans un contexte d'intoxication médicamenteuse au lithium. Elle peut provoquer une diminution du TAPc, mais le plus souvent pour des concentrations supérieures à 4 mEq/l. Elle est donc à évoquer dans une histoire et un contexte clinique en faveur de ce diagnostic.

## Intoxication au bromure

Elle donne une acidose à TAPc normal ou diminué par interférence avec le dosage du chlore, provoquant une augmentation de ce dernier. Mais cette situation est devenue quasi inexistante depuis de nombreuses années avec le développement du dosage du chlore via des électrodes ultrasélectives ; de plus, le bromure a été retiré de la composition de la plupart des médicaments où on pouvait le retrouver.

D'autres étiologies plus anecdotiques existent, telles que l'intoxication à l'iode ou à la polymyxine B, ou bien une hyponatrémie sévère dans le cadre d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH). Dans tous les cas, il paraît judicieux d'effectuer les dosages spécifiques à partir du moment où un patient présente un TAPc diminué sans erreur du laboratoire.

## Outils d'aide au diagnostic en relation avec le TAPc

Une fois la valeur de TAPc déterminée, certains troubles acidobasiques complexes peuvent malgré tout passer inaperçus. Il existe d'autres outils aidant au diagnostic, à utiliser en complément du calcul du TAPc.

## Delta de TAPc et delta de bicarbonates

L'accumulation d'acides non chlorés dans le plasma va induire une diminution proportionnelle de bicarbonates et

une rétention d'anions indosés pour maintenir l'électroneutralité. Le TAPc va alors augmenter d'un certain niveau ( $\Delta\text{TAPc}$ ), tandis que les bicarbonates vont diminuer du même niveau ( $\Delta\text{HCO}_3^-$ ). Le rapport  $\Delta\text{TAPc}/\Delta\text{HCO}_3^-$  est alors égal à 1/1 pour une acidose métabolique à TAPc augmenté. Si le  $\Delta\text{HCO}_3^-$  est plus important que le  $\Delta\text{TAPc}$ , il y a une acidose métabolique à TAPc normal (acidose hyperchlorémique) associée, tandis que si c'est l'inverse, on retrouve une coexistence avec une alcalose métabolique [2]. Ce rapport a donc un intérêt pour analyser les acidoses métaboliques complexes, à la fois avec anions indosés et hyperchlorémiques, voire pouvant associer trois composantes.

Néanmoins, il existe des limites théoriques à ce calcul, où le rapport 1/1 n'est pas toujours vérifié [3]. Cela dépendra de la répartition des anions et cations dans les compartiments intra- et extracellulaires, de l'excrétion urinaire des charges acides, du timing après l'installation de l'acidose ou encore de la fonction rénale. Un travail fait sur des rats néphrectomisés recevant de l'acide lactique/sulfurique retrouvait un rapport pouvant aller jusqu'à 1,8/1 du fait de différences de volumes de distribution et associé à une hyponatrémie de dilution [41]. Un autre travail fait chez l'homme retrouvait un rapport à 1,5/1 chez des patients en acidose lactique en comparaison à 1/1 pour des acidocétoses du fait d'une différence de fractions d'excrétion, la fraction d'excrétion des cétones associées au sodium étant bien plus importante que celle du lactate [42]. Par ailleurs, il existe une très importante variabilité du ratio  $\Delta\text{TAPc}/\Delta\text{HCO}_3^-$  dans les acidoses lactiques, avec une augmentation, passées les premières heures (pouvant être bien supérieure à 1,5/1), du fait d'une élimination urinaire lente, mais également un rapport inférieur à 1/1 chez un certain nombre de patients. Cette variabilité existe tout autant pour les acidocétoses diabétiques, dans un tableau clinique où on peut retrouver des vomissements associés, provoquant alors une alcalose métabolique, mais aussi pour les acidocétoses alcooliques. Les grandes variations possibles de ce rapport font qu'il est à utiliser avec précaution et en dernier recours, car dépendant de facteurs multiples [8].

## Équilibre entre Na et Cl

Le sodium et le chlore sont les ions les plus abondants dans le compartiment extracellulaire. Leurs variations de concentration sont reliées, et toute variation de natrémie sans variation proportionnelle de la chlorémie pourra modifier le TAPc. Le rapport Cl/Na est normalement proche de 0,75. La différence  $[\text{Na}^+] - [\text{Cl}^-]$  est quant à elle aux alentours de  $36 \pm 2$  mEq/l. Ces deux paramètres ont, avant tout, été décrits comme étant de bons substituts du *strong ion difference* (SID) apparent de Stewart [43,44]. On notera qu'une hyponatrémie associée à une normochlorémie se traduira par

une acidose, tandis qu'une hypernatrémie associée à une hyperchlorémie pourra ne pas provoquer d'acidose.

Des études ont comparé les deux paramètres précédemment cités au TAPc. Le rapport Cl/Na, et, dans une moindre mesure, la différence  $[Na^+] - [Cl^-]$  permettent d'évaluer la présence d'acides tissulaires, c'est-à-dire lactate et anions indosés, et constituent donc un substitut relativement fiable au TAPc, un rapport Cl/Na inférieur à 0,75 étant en faveur d'une augmentation d'acides tissulaires et un rapport supérieur à 0,79 excluant cette présence [45]. Enfin, il a été montré que le rapport Cl/Na a une bonne corrélation inverse avec le TAPc ( $r = -0,806$ ), tandis que la différence  $[Na^+] - [Cl^-]$  a une bonne corrélation « positive » avec le TAPc ( $r = 0,82$ ) dans une population néonatale [46].

### TAP corrigé vs modèle de Stewart

Le concept physicochimique de Stewart repose sur quatre grands principes : l'équilibre de dissociation de l'eau, l'équilibre de dissociation des acides faibles, le principe d'électroneutralité et la loi de conservation de la masse [47]. Le SID correspond à la différence des ions forts et est normalement de 40 mEq/l. Il est approximé par le SID apparent =  $[Na^+] + [K^+] - [Cl^-]$ . Le SID effectif est quant à lui représenté par la somme des tampons : albuminate + phosphate + bicarbonates. Physiologiquement, le *strong ion gap* (SIG), qui est la différence entre SID apparent et SID effectif, est nul. Les troubles métaboliques vont être définis par des modifications de ces trois paramètres. Il a été montré qu'il existe une bonne corrélation entre SIG et TAPc dans le choc septique [29] et qu'il n'y a pas plus d'intérêt pronostique pour le SIG en comparaison au TAPc [29,48].

Une remarque récurrente sur la méthode de Stewart est qu'elle reste trop compliquée à utiliser au lit du malade [48]. Et finalement, d'un point de vue mathématique, les deux approches paraissent plutôt complémentaires qu'adversaires. Une limite également énoncée par Taylor et al. serait que la seule mesure du TAPc n'arriverait pas à démontrer une acidose hyperchlorémique associée à une acidocétose [49]. Mais la simple détection d'une hyperchlorémie absolue ou relative relève du bon sens clinique du praticien, qui s'interrogera alors sur la probabilité de participation d'une acidose hyperchlorémique surajoutée. Le *base excess* (BE) et le SID sont à peu près équivalents, mais le SID diagnostique mieux les acidoses à bicarbonates et BE normaux (14 % des patients) ; néanmoins, quand on cumule la mesure des bicarbonates, du BE et du TAPc, il ne reste plus que 1 à 10 % de patients à SID diminué non diagnostiqués [29,50]. Sur le plan pronostique, aucune méthode n'a pu prédire la mortalité en réanimation de manière fiable.

### Un peu de pratique clinique

Nous rapportons le cas d'un patient de 69 ans, hospitalisé en réanimation pour sepsis sévère sur pneumopathie communautaire hypoxémiante. Le patient est intubé, en ventilation assistée-contrôlée, et sédaté. Il a une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle avec oligurie et une créatininémie à 15 mg/l (= 133  $\mu$ mol/l). Le bilan biologique d'entrée retrouve : pH = 7,36 ; PaCO<sub>2</sub> = 38 mmHg ; PaO<sub>2</sub> = 72 mmHg ; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = 21,8 mmol/l ; lactate = 1,2 mmol/l ; BE = -1,3 mEq/l ; Na<sup>+</sup> = 136 mmol/l ; K<sup>+</sup> = 4,3 mmol/l ; Cl<sup>-</sup> = 104 mmol/l ; Ca<sup>2+</sup> = 1,12 mmol/l ; Mg<sup>2+</sup> = 0,86 mmol/l ; PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> = 1,21 mmol/l ; protidémie = 51 g/l ; albuminémie = 17 g/l. Devant cette acidose métabolique modérée, mais incomplètement compensée, il est normal de calculer le TAP. Il est calculé alors à 14,5 mEq/l, donc dans la fourchette normale de mesure. Néanmoins, il est toujours nécessaire de calculer le TAPc pour être précis, en particulier dans ce contexte d'hypoalbuminémie. Après calcul, ce dernier est à 20,25 mEq/l. On voit bien qu'il y a une différence significative entre les deux paramètres, changeant radicalement le diagnostic, car faisant évoquer une acidose métabolique à trou anionique augmenté suggérant la présence d'anions indosés dans ce contexte d'insuffisance rénale aiguë et sans hyperlactatémie.

Après ce bilan, le médecin de garde en charge du patient décide de lui administrer une solution d'albumine concentrée à 20 % (Na<sup>+</sup> : 116 mmol/l, Cl<sup>-</sup> : 65 mmol/l, K<sup>+</sup> < 0,1 mmol/l, Ca<sup>2+</sup> < 0,1 mmol/l, lactate < 0,2 mmol/l, caprylate, pH < 6,80) à un volume de 300 ml. Le patient est toujours ventilé et sédaté. Il bénéficie ensuite d'un nouveau bilan biologique, qui montre : pH = 7,37 ; PaCO<sub>2</sub> = 37 mmHg ; PaO<sub>2</sub> = 79 mmHg ; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = 21,3 mmol/l ; lactate = 1,1 mmol/l ; BE = -2,2 mEq/l ; Na<sup>+</sup> = 137 mmol/l ; K<sup>+</sup> = 4,1 mmol/l ; Cl<sup>-</sup> = 103 mmol/l ; Ca<sup>2+</sup> = 1,08 mmol/l ; Mg<sup>2+</sup> = 0,89 mmol/l ; PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> = 1,18 mmol/l ; protidémie = 62 g/l ; albuminémie = 30 g/l. Le TAP est de nouveau calculé et il est à 16,8 mEq/l, et le TAPc à 19,3 mEq/l. Là encore, même pour des hypoalbuminémies modérées, on se rend compte que la différence entre le calcul du TAP et celui du TAPc n'est pas négligeable, ce qui doit faire imposer le calcul de ce dernier de manière systématique.

### Conclusion

En 2015, le TAP reste un outil extrêmement utile pour faire le diagnostic des acidoses métaboliques. Il est absolument primordial de le corriger à l'albuminémie dans son calcul, afin d'être le plus précis possible et de ne pas méconnaître une acidose à trou anionique augmenté, sachant que l'hypoalbuminémie est très fréquente en réanimation. Les

autres limites à son utilisation sont une bonne connaissance des méthodes de dosage des ions au sein de son hôpital, que chaque hôpital devant définir les normes du TAPc pour ne pas induire le clinicien en erreur. Secondairement et de manière complémentaire, il est nécessaire d'effectuer les dosages d'ions non dosés en routine, afin de pouvoir diagnostiquer des acidoses métaboliques d'étiologies plus rares. On pourra enfin s'aider d'outils diagnostiques tels que le rapport  $\Delta\text{TAPc}/\Delta\text{HCO}_3^-$  pour mettre en évidence des acidoses plus complexes. Le débat persistant entre pro-Stewart et pro-Henderson reste toujours vif [51–54], mais il faut très probablement considérer ces deux approches plutôt comme complémentaires que comme antagonistes, tout en privilégiant a priori l'utilisation du TAPc au lit du malade, du fait de sa simplicité et de sa rapidité de calcul.

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

## Références

- Quintard H, Hubert S, Ichai C (2007) Qu'apporte le modèle de Stewart à l'interprétation des troubles de l'équilibre acide-base? *Ann Fr Anesth Reanim* 26:423–33
- Kraut JA, Madias NE (2007) Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2:162–74
- 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
- Winter SD, Pearson JR, Gabow PA, et al (1990) The fall of the serum anion gap. *Arch Intern Med* 150:311–3
- Buckley-Sharp MD, Miller AL (1973) The anion gap. *Lancet* 2:206
- Sadjadi SA, Manalo R, Jaipaul N, McMillan J (2013) Ion-selective electrode and anion gap range: what should the anion gap be? *Int J Nephrol Renovasc Dis* 6:101–5
- Lee S, Kang KP, Kang SK (2006) Clinical usefulness of the serum anion gap. *Electrolyte Blood Press* 4:44–6
- Rastegar A, (2007) Use of the deltaAG/deltaHCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ratio in the diagnosis of mixed acid–base disorders. *J Am Soc Nephrol* 18:2429–31
- Kraut JA, Madias NE (2001) Approach to patients with acid–base disorders. *Respir Care* 46:392–403
- Moe OW, Fuster D (2003) Clinical acid–base pathophysiology: disorders of plasma anion gap. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 17:559–74
- Gluck SL (1998) Acid–base. *Lancet* 352:474–9
- Berend K, de Vries AP, Gans RO (2014) Physiological approach to assessment of acid–base disturbances. *N Engl J Med* 371:1434–45
- Kowgi NG, Chhabra L (2015) D-lactic acidosis: an underrecognized complication of short bowel syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2015:476215
- Demir IE, Ceyhan GO, Friess H (2012) Beyond lactate: is there a role for serum lactate measurement in diagnosing acute mesenteric ischemia? *Dig Surg* 29:226–35
- Nielsen C, Pedersen LT, Lindholt JS, et al (2011) An automated plasma D-lactate assay with a new sample preparation method to prevent interference from L-lactate and L-lactate dehydrogenase. *Scand J Clin Lab Invest* 71:507–14
- Feldman M, Soni N, Dickson B (2005) Influence of hypoalbuminemia or hyperalbuminemia on the serum anion gap. *J Lab Clin Med* 146:317–20
- Figge J, Mydosh T, Fencl V (1992) Serum proteins and acid–base equilibria: a follow-up. *J Lab Clin Med* 120:713–19
- Gabow PA (1985) Disorders associated with an altered anion gap. *Kidney Int* 27:472–83
- Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencl V (1998) Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 26:1807–10
- Durward A, Mayer A, Skellett S, et al (2003) Hypoalbuminemia in critically ill children: incidence, prognosis, and influence on the anion gap. *Arch Dis Child* 88:419–22
- Carvounis C, Feinfeld DA (2000) A simple estimate of the effect of the serum albumin level on the anion gap. *Am J Nephrol* 20:369–72
- Figge J (2015) Integration of acid–base and electrolytes disorders. *N Engl J Med* 372:390
- Levrant J, Bounatirou T, Ichai C, et al (1997) Reliability of anion gap as an indicator of blood lactate in critically ill patients. *Intensive Care Med* 23:417–22
- Chawla LS, Shih S, Davison D, et al (2008) Anion gap, anion gap corrected for albumin, base deficit and unmeasured anions in critically ill patients: implications on the assessment of metabolic acidosis and the diagnosis of hyperlactatemia. *BMC Emerg Med* 8:18
- Moviat M, van Haren F, van der Hoeven H (2003) Conventional or physicochemical approach in intensive care unit patients with metabolic acidosis. *Crit Care* 7:R41–R5
- Hatherill M, Waggie Z, Purves L, et al (2002) Correction of the anion gap for albumin in order to detect occult tissue anions in shock. *Arch Dis Child* 87:526–9
- Chawla LS, Jagasia D, Abell LM, et al (2008) Anion gap, anion gap corrected for albumin, and base deficit fail to accurately diagnose clinically significant hyperlactatemia in critically ill patients. *J Intensive Care Med* 23:122–7
- Dinh CH, Ng R, Grandinetti A, et al (2006) Correcting the anion gap for hypoalbuminemia does not improve detection of hyperlactatemia. *Emerg Med J* 23:627–9
- Mallat J, Michel D, Salaun P, et al (2012) Defining metabolic acidosis in patients with septic shock using Stewart approach. *Am J Emerg Med* 30:391–8
- Park M, Taniguchi LU, Noritomi DT, et al (2008) Clinical utility of standard base excess in the diagnosis and interpretation of metabolic acidosis in critically ill patients. *Braz J Med Biol Res* 41:241–9
- Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA, et al (2009) Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study. *Crit Care Med* 37:2733–9
- Fencl V, Jabor A, Kazda A, Figge J (2000) Diagnosis of metabolic acid–base disturbances in critically ill patients. *Am J Resp Crit Care Med* 162:2246–51
- Mehta HJ, Bhanusheli G, Nietert PJ, Pastis NJ (2012) WITHDRAWN: the association between initial anion gap and outcomes in medical intensive care unit patients. *J Crit Care pii:S0883-9441*
- Hagiwara S, Oshima K, Furukawa K, et al (2013) The significance of albumin corrected anion gap in patients with cardiopulmonary arrest. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 19:283–8
- Togawa A, Uyama S, Takanohashi S, et al (2013) Adjusted anion gap is associated with glomerular filtration rate decline in chronic kidney disease. *Nephron Extra* 14:113–7
- Abramowitz MK, Hostetter TH, Melamed ML (2012) The serum anion gap is altered in early kidney disease and associates with mortality. *Kidney Int* 82:701–9

37. Lolekha PH, Vanavanan S, Lolekha S (2001) Update on value of the anion gap in clinical diagnosis and laboratory evaluation. *Clin Chim Acta* 307:33–6
38. De Troyer A, Stolarczyk A, De Beyl DZ, Stryckmans P (1977) Value of anion–gap determination in multiple myeloma. *N Engl J Med* 296:858–60
39. van Hoeven KH, Joseph RE, Gaughan WJ, et al (2011) The anion gap and routine serum protein measurements in monoclonal gammopathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:2814–21
40. Oster JR, Gutierrez R, Schlessinger FB, et al (1990) Effect of hypercalcemia on the anion gap. *Nephron* 55:164–9
41. Madias NE, Homer SM, Johns CA, Cohen JJ (1984) Hypochloremia as a consequence of anion gap metabolic acidosis. *J Lab Clin Med* 104:15–23
42. Kim HY, Han JS, Jeon US, et al (2001) Clinical significance of the fractional excretion of anions in metabolic acidosis. *Clin Nephrol* 55:448–52
43. Mallat J, Barrailler S, Lemyze M, et al (2013) Use of sodium-chloride difference and corrected anion gap as surrogates of Stewart variables in critically ill patients. *PLoS One* 8:e56635
44. Nagaoka D, Nassar Junior AP, Maciel AT, et al (2010) The use of sodium-chloride difference and chloride-sodium ratio as strong ion difference surrogates in the evaluation of metabolic acidosis in critically ill patients. *J Crit Care* 25:525–31
45. Durward A, Skellett S, Mayer A, et al (2001) The value of chloride:sodium ratio in differentiating the aetiology of metabolic acidosis. *Intensive Care Med* 27:828–35
46. Kurt A, Ecevit A, Ozkiraz S, et al (2012) The use of chloride-sodium ratio in the evaluation of metabolic acidosis in critically ill neonates. *Eur J Pediatr* 171:963–9
47. Blanchard A, Lorthioir A, Zhygalina V, Curis E (2014) Approche de Stewart ou comment faire du neuf avec du vieux ? *Réanimation* 23:359–69
48. Cusack RJ, Rhodes A, Lochhead P, et al (2002) The strong ion gap does not have prognostic value in critically ill patients in a mixed medical/surgical adult ICU. *Intensive Care Med* 28:864–9
49. Taylor D, Durward A, Tibby SM (2006) The influence of hyperchloreaemia on acid–base interpretation in diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med* 32:295–301
50. Dubin A, Meneses MM, Masevicius FD, et al (2007) Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid–base disorders. *Crit Care Med* 35:1264–70
51. Adrogué HJ, Gennari FJ (2015) Integration of acid–base and electrolyte disorders. *N Engl J Med* 372:389
52. Vaughan-Jones RD, Boron WF (2015) Integration of acid–base and electrolyte disorders. *N Engl J Med* 372:389
53. Bellomo R, Kellum JA (2015) Integration of acid–base and electrolyte disorders. *N Engl J Med* 372:391
54. Seifter JL (2015) Integration of acid–base and electrolyte disorders. *N Engl J Med* 372:391–2