

Dosage direct du calcium ionisé plasmatique ou estimation par calcul : intérêts et limites

S. Gidenne¹,
J.-F. Vigezzi¹,
H. Delacour¹,
J. Damiano²,
Y. Clerc¹

¹ Service de biochimie,
sgidenne@free.fr

² Service de médecine,
Hôpital d'instruction des armées
du Val-de-Grâce,
74, boulevard Port Royal 75005 Paris

Résumé. Le calcium joue un rôle fondamental dans de nombreuses fonctions cellulaires. Le calcium ionisé (Ca^{++}) représente la fraction libre et 50 % du calcium plasmatique total est reconnu comme étant la forme physiologiquement active. Dans la quasi-totalité des laboratoires, seul le calcium total est dosé en routine et la concentration plasmatique du calcium ionisé est habituellement calculée sur la base du calcium total, des protéines et de l'albumine ou d'autres paramètres tels que le pH. Depuis 1935, de nombreuses formules de correction plus ou moins sophistiquées ont été publiées. La plupart des laboratoires utilisent des formules de correction soit pour calculer un calcium total « ajusté » ou « corrigé », soit pour calculer la fraction ionisée de la calcémie. Ces déterminations manquent néanmoins de précision et rendent difficilement compte de la réalité clinique. La mesure directe du calcium ionisé par potentiométrie est la méthode de choix. Les améliorations technologiques des électrodes sélectives rendent possible ce dosage en routine. Cependant, cette technologie impose différentes obligations et un soin particulier doit être apporté aux conditions de prélèvement, à la conservation et au transport des spécimens. Dans la revue que nous présentons, les différentes caractéristiques des analyseurs actuellement disponibles sont présentées. Nous pensons que le calcium ionisé devrait être systématiquement dosé, et non calculé, dès lors qu'il existe une altération de métabolisme phosphocalcique, particulièrement dans le cas du myélome multiple au cours duquel une immunoglobuline monoclonale peut fixer anormalement du calcium.

Mots clés : calcium total, calcium ionisé, électrodes sélectives, formule de correction

Summary. Calcium plays a fundamental role in many essential for life functions. Ionized calcium (Ca^{++}) represents free fraction and 50% of the total calcium in the plasma is accepted as its physiologically active form. On almost all laboratories, only total calcium is routinely measured, and ionized calcium concentration is calculated based on calcium, protein or albumin concentrations for many plasma sample or with others parameters like pH. Since 1935, the literature was abounded with "correction" formulae of varying degree of sophistication. Many laboratories routinely use correction formulae to either calculate an "adjusted" or "corrected" total calcium, or "ionized" fraction is calculated, but these determinations lack of accuracy or precision. Errors associated with the measurement of the other variables contribute to the difficulty in producing a useful correction formulae. Direct measurement of ionized calcium by potentiometry is the method of choice for this assay. Improvements in ion selective electrodes (ISE) technology make possible the routine clinical measurement of Ca^{++} . However this technology implies several obligations for its use, particularly in blood sampling, storage and transport. In this review, characteristics of different available analysers are described. We think that Ca^{++} should be systematically performed and not calculated in pathological situations where an possible alteration of the calcium metabolism is found especially in multiple myeloma in which paraprotein may bind calcium.

Article reçu le 16 octobre 2002,
accepté le 11 décembre 2002

Key words: total calcium, ionized calcium, ion selective electrode, correction formulae

Copyright © 2022 John Libbey Eurotext. Téléchargé par CH DE CANNES le 24/11/2022.

Il y a 10 ans on pouvait penser que la mesure directe du calcium ionisé par électrode sélective allait rapidement supplanter celle du calcium total [1]. Or il n'en est rien à l'heure actuelle et l'immense majorité des laboratoires d'analyse en sont restés au dosage du calcium total. Par exemple en 2001, sur 870 laboratoires ayant participé au contrôle national de qualité de gazométrie 01GAZ1 incluant le calcium ionisé, seuls 156 laboratoires ont été pris en compte pour ce paramètre. Inversement, la même année, ils étaient 3 713 pour le calcium total (campagne 01BIO2). C'est pourquoi il nous paraît utile de rappeler les dangers de l'estimation par calcul du calcium ionisé à partir du calcium total (ou de la correction de la calcémie totale) et de souligner l'intérêt de la mesure directe de cet ion par électrode sélective alors qu'une méthode internationale vient d'être proposée et qu'un parc très satisfaisant d'analyseurs est à la disposition du biologiste.

Rappels biochimiques

Rôle physiologique

Quatre-vingt-dix-neuf pour cent du stock calcique est localisé dans le squelette, ce qui représente une masse voisine de 1 kg pour un adulte pesant 70 kg. Le reste, soit 1 %, est présent dans le liquide extracellulaire. Le calcium relaie de nombreuses actions hormonales en tant que second messager et sa présence est indispensable au fonctionnement de multiples transporteurs membranaires et enzymes. Il joue de ce fait un rôle capital dans des processus aussi essentiels que la croissance, la multiplication et la différenciation cellulaires, la coagulation sanguine, la conduction nerveuse, la transmission neuro-musculaire et la contraction musculaire. On sait depuis 1935 que la fraction biologiquement active du calcium est la forme ionisée (Ca^{2+}) [2].

Différentes fractions sanguines

Une faible fraction du calcium osseux s'échange quotidiennement avec le compartiment extracellulaire, en particulier avec le plasma, contribuant au maintien stable de la calcémie. Dans le sang, le calcium circule sous différentes formes (figure 1). Près de 40 % du calcium total (1 mmol/L en moyenne) est fixé aux protéines plasmatiques, c'est le calcium non ultrafiltrable. Les trois-quarts sont liés à l'albumine et un quart aux globulines dont le rôle ne doit pas être oublié. Il existe une compétition entre le calcium et les

protons vis-à-vis des groupements carboxylés des protéines et principalement l'albumine. Le logarithme de la concentration du calcium ionisé est une fonction linéaire du pH entre 7,20 et 7,60. *In vitro*, la pente est de $-0,24$ pour le plasma et $-0,22$ pour le sang total, *in vivo* elle est de $-0,21$ chez le sujet normal [3, 4]. Une acidose aiguë augmente la fraction de calcium ionisé et cette propriété peut être mise à profit pour faire céder une crise de tétanie en provoquant une acidose respiratoire. Si cette situation se prolonge, la concentration en calcium ionisé se normalise par baisse de la calcémie totale après l'intervention des hormones calcitropes : la parathormone et le métabolite actif de la vitamine D (1,25 dihydroxy-vitamine D ou calcitriol). À l'inverse, une alcalose aiguë diminue la fraction ionisée (tableau I).

Les 60 % restants (1,26 à 1,52 mmol/L) sont dits ultrafiltrables. Un cinquième est complexé par différents anions : citrates, phosphates, lactates, bicarbonates, oxalates, acétates, acides gras. Le reste existe sous la forme ionisée, seule responsable de l'activité biologique et de la régulation parathyroïdienne mais, la force ionique du plasma étant de 0,16 mol/kg en moyenne, son coefficient d'activité n'est

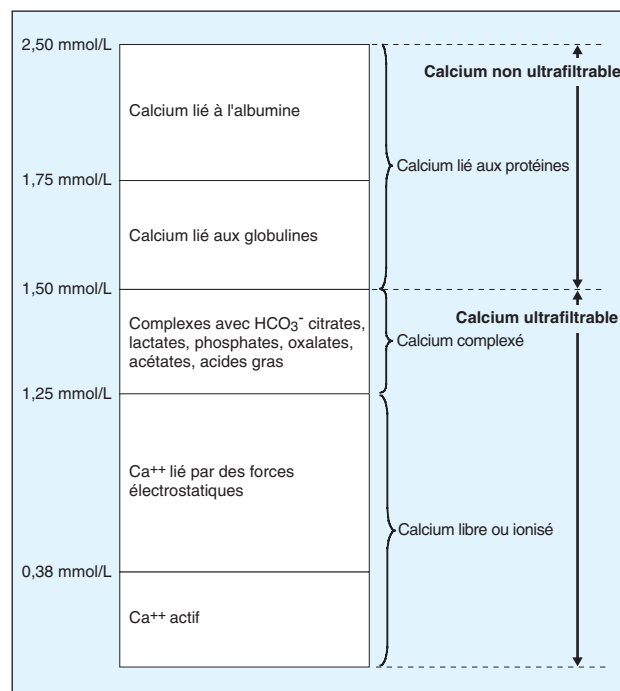


Figure 1. Les différentes fractions du calcium sanguin chez le sujet sain [6].

Tirés à part : S. Gidenne

Tableau I. Variation des fractions plasmatiques du calcium en fonction de l'équilibre acido-basique

	Calcium lié aux protéines	Calcium ionisé	Calcium total
Acidose aiguë	diminué	augmenté	normal
Acidose chronique	diminué	normal	diminué
Alcalose aiguë	augmenté	diminué	normal
Alcalose chronique	augmenté	normal	augmenté

que de 0,34 [5]. Tout se passe comme si la fraction ionisée active ne représentait que 15 % du calcium total plasmatique.

Ainsi les seules situations où la valeur du calcium total possède une efficacité clinique sont celles où l'équilibre de ces différentes formes n'est pas modifié. Dans le cas contraire, la mesure directe du calcium ionisé s'impose alors, mais en l'absence d'appareillage disponible, de nombreuses formules de correction du calcium total ont été proposées dans le passé pour y remédier.

Estimation par calcul du calcium ionisé à partir du calcium total

Dosage du calcium total

Le prélèvement doit être fait à jeun car l'augmentation de la calcémie en période post-prandiale peut atteindre 0,15 mmol/L (0,08 mmol/L en moyenne) chez les sujets sains, voire plus chez les sujets présentant une « hyper-absorption » intestinale du calcium [6]. Il faut également souligner que l'exercice musculaire et la stase veineuse peuvent majorer la calcémie.

Le calcium total est principalement dosé par des techniques colorimétriques à l'ortho-crésol-phtaléine, au bleu de méthyle thymol ou à l'arsenazo III (82 % des laboratoires selon les annales du contrôle national de qualité n° 21), plus rarement par réflectométrie (12 %), ou par électrode sélective après acidification (2 %). La spectrophotométrie d'émission ou d'absorption atomique sont devenues des techniques anecdotiques (0,3 % des utilisateurs pour chacune) bien que cette dernière soit la méthode de référence. Avec les techniques courantes les valeurs de référence s'échelonnent de 2,25 à 2,60 mmol/L chez l'adulte.

Les formules d'estimation

Le *tableau II* en regroupe les principales, certaines ne prennent en compte que les protides totaux [7, 8], d'autres uniquement l'albuminémie [8-13] ou encore le rapport albuminémie/protidémie. Des formules plus complexes intégrant l'albumine plasmatique, le taux de globulines et le pH [14], la kaliémie [1], voire le trou anionique [15, 16] ont même été proposées. La commercialisation des analyseurs

mesurant de façon fiable le calcium ionisé date du début des années 1980, ce qui permet de comprendre l'ancienneté des formules proposées. Leur grande diversité montre qu'aucune ne s'est imposée, ce qui n'est pas une preuve d'efficacité, et les plus utilisées semblent être les formules de Parfitt [8]. À l'exception de leurs inventeurs, rares sont les auteurs qui constatent une bonne corrélation entre la calcémie ionisée et les formules de calcul. Certains auteurs se satisfont de ne retrouver que 11 % de faux négatifs (Ca⁺⁺ calculé normal alors que le Ca⁺⁺ mesuré est augmenté) chez 31 insuffisants rénaux [17]. Mais leur formule est complexe et fait intervenir en outre les constantes d'affinité du calcium ionisé à l'albumine et aux globulines. Ils attribuent ces bons résultats au type d'électrode employé, qui selon eux est plus stable et plus robuste que celles utilisées lors des études précédentes. De même une bonne corrélation entre mesure et calcul du Ca⁺⁺ a pu être retrouvée au cours de certaines études [18]. En y intégrant le pH, la corrélation a pu être améliorée [18]. D'autres prennent en compte les concentrations de calcium total, de globulines et d'albumine dans une formule cubique complexe et peu utilisable en routine [19].

Les limites des formules d'estimation

Un grand nombre d'auteurs les soulignent et selon Siggaard-Andersen, le calcul de la calcémie ionisée est entaché, dans le meilleur des cas, d'une erreur deux fois plus élevée que sa mesure directe [20].

Erreurs dues à la liaison variable avec l'albumine

La quantité de calcium fixée par l'albumine varie dans de larges proportions selon les individus. Dans une série de 62 sujets souffrant de pathologies diverses, la quantité de calcium fixé par gramme d'albumine a été évaluée à

Tableau II. Exemples de formules d'estimation de la calcémie ionisée ou de correction de la calcémie totale

Formules	Références
Formules d'estimation de la concentration plasmatique en calcium ionisé	
$[(6 \times \text{Ca tot}) - (\text{prot}/3)]/(\text{prot} + 6)$	[7]
$[(6,25 \times \text{Ca tot}) - (\text{prot} \times 3/8)]/(\text{prot} + 6,5)$	[7]
$0,50 \times [\text{Ca tot} - \text{prot} - \text{K} + ((4\text{K} \times \text{Ca tot}) + (\text{prot} - \text{Ca tot} + \text{K})2)0,5]$	[2]
$0,5155 (\text{Ca tot}) - 0,0052 (\text{alb}) - 0,0075 (\text{TA}) + 0,0080 (\text{H}^+) + 0,0021$	[15]
Formules de correction de la calcémie totale	
$\text{Ca tot} + 0,0176 \times (34 - \text{alb})$	[9]
$\text{Ca tot} + 0,0227 \times (46 - \text{alb})$	[10]
$\text{Ca tot} + 0,0246 \times (40,4 - \text{alb})$	[11]
$\text{Ca tot} + [(40 - \text{alb})/40]$	[8]
$\text{Ca tot}/[0,55 + (\text{prot}/160)]$	[8]

Ca tot : calcium total en mmol/L ; prot : protides totaux en g/L ; alb : albumine en g/L ; K⁺ : potassium en mmol/L ; TA : trou anionique en mmo/L ; H⁺ : protons en mmol/L.

0,025 mmole avec des variations du simple au sextuple selon l'individu [21].

Erreurs analytiques

Chaque élément intégré dans la formule de correction apporte aussi son erreur analytique. Le dosage de l'albumine est particulièrement médiocre : 6,8 à 7,4 % de coefficient de variation toutes techniques selon les derniers contrôles nationaux de qualité contre 3 à 4,2 % pour le dosage des protéines totales. De plus, il est perturbé par certaines situations pathologiques. Ainsi, un état inflammatoire provoque une surestimation de l'albuminémie mesurée par le vert de bromocrésol (BCG) [22]. Le sérum des patients hémodialysés contiendrait un ligand capable d'entrer en compétition avec le calcium vis-à-vis du rouge de bromocrésol (BCP) ce qui aurait pour conséquence de minorer l'albuminémie [23]. Ainsi, chez les patients dialysés, les écarts peuvent être importants, compris entre 5 à 16 g/L selon que l'albuminémie est dosée avec le BCG ou le BCP [24].

Impossibilité de tenir compte de toutes les pathologies ou de leur traitement

Un grand nombre de pathologies bouleversent l'équilibre des différentes formes du calcium et aucune formule ne peut en pratique tenir compte de tous les facteurs perturbateurs. Elles ne prennent en compte, le plus souvent, que l'albuminémie ou la protidémie et le pH. Aucune d'entre elles n'intègre des éléments habituellement mineurs mais qui peuvent être majorés par la pathologie. Une étude déjà ancienne, mais portant sur 1 213 sujets atteints de désordres du métabolisme phosphocalcique, montrait une discordance entre la mesure directe du calcium ionisé et son estimation par une formule de correction intégrant l'albumine dans 18 % des cas [25].

Cas de l'insuffisance rénale

Au cours des atteintes de la fonction rénale surviennent des hypercalcémies comme des hypocalcémies. Certaines sont liées à des troubles de la fonction parathyroïdienne ou du métabolisme de la vitamine D. L'insuffisance rénale chronique évolue vers l'acidose avec l'augmentation des concentrations plasmatiques en protons, en phosphates et en sulfates. D'autres agents complexants tels que les oxalates ou les lactates peuvent voir leur concentration augmenter. Ainsi, les différentes études réalisées chez l'hémodialysé concluent à la nette supériorité de la mesure directe du calcium ionisé par rapport à celle du calcium total pour l'exploration du statut calcique [16, 26]. Cependant, chez les sujets insuffisants chroniques stables, les causes majeures d'hypercalcémie sont l'hémoconcentration et l'hypophosphorémie. Chez ces patients, le pourcentage de calcium ionisé est le même que chez les témoins et il ne varie pas en fin de dialyse en dépit d'une légère augmentation de 0,09 unités pH. Le dosage direct du calcium ionisé est donc

préconisé, mais en cas d'impossibilité technique, une simple division de la calcémie totale par 2 permettrait d'apprécier de façon plus fine sa valeur que l'application de certaines formules de calcul [26].

Myélome multiple

Cette affection provoque une hypercalcémie car les ostéoclastes stimulés par les cytokines des cellules myélomateuses ou induites par leurs effets sur le stroma médullaire (interleukine 6 ou IL6, *tumor necrosis factor* ou TNF β) détruisent la structure osseuse. L'expertise du biologiste est ici indispensable. La valeur du calcium total, associée aux critères suivants : hémoglobinémie, concentration sanguine et urinaire de l'immunoglobuline monoclonale, aspect osseux, est à la base de la classification de Salmon et Durie ; classification des myélomes en trois stades, universellement adoptée et dont l'objectif est d'évaluer la masse tumorale. C'est bien ici le calcium total, reflet de l'ostéolyse, qui doit être pris en compte comme critère : s'il dépasse 120 mg/L (3 mmol/L) il s'agit d'un stade III.

En revanche, pour évaluer l'hypercalcémie génératrice de graves désordres fonctionnels chez un tiers des patients [27] et pour décider d'un traitement hypocalcémiant, il est essentiel de s'appuyer sur un dosage direct du calcium ionisé.

D'une part, nous avons vu combien les estimations par calcul sont hasardeuses et, d'autre part, dans quelques cas, un calcium total très augmenté peut coexister avec une concentration normale en calcium ionisé. C'est en 1948 que la possibilité d'une liaison accrue de calcium par certaines protéines monoclonales fut pour la première fois évoquée [28]. Cette hypothèse ne fut prouvée que 30 années plus tard pour un myélome à IgG monoclonale [29], puis par d'autres auteurs [30-41]. Une douzaine de cas seulement ont été rapportés en 25 ans mais ce nombre est certainement sous-estimé : les différentes études menées, dans le cas du myélome, laissent penser qu'une fausse hypercalcémie est retrouvée chez 2 à 7 % des patients [29-32]. Pour illustrer ces propos reprenons l'exemple décrit par Ladenson et Mc Donald en 1979 [33]. Il s'agissait d'un sujet atteint de myélome à IgG λ sans signes cliniques d'hypercalcémie apparents et dont les valeurs biologiques sont reproduites dans le *tableau III*. Cet exemple illustre parfaitement les imperfections des formules de calcul, mais également les insuffisances du dosage du calcium total dans certaines situations pathologiques.

Le site de liaison du calcium a été localisé au niveau du fragment Fab de la protéine monoclonale [31, 37]. Par ailleurs, il semble que les différents polymères d'une IgA monoclonale puissent fixer dans certains cas le calcium avec une affinité très supérieure à celle de l'albumine [40]. Enfin, certaines méthodes de dosage du calcium total peuvent être faussées par la présence d'une immunoglobuline

monoclonale hyperfixante. Sont concernées par ce phénomène, les méthodes colorimétriques qui reposent sur une réaction directe du calcium avec un complexe, sans acidification préalable. Dans ce cas, l'immunoglobuline monoclonale entre en compétition avec le complexe et minore la calcémie.

Ainsi, Ladenson *et al.* rapportent pour un myélome à IgG lambda des valeurs de calcémies très discordantes selon la méthode de dosage utilisée : pour un calcium ionisé de 1,30 mmol/L, le calcium total passe de 2,70 mmol/L s'il est dosé par réaction directe avec l'orthocrésolphthaléine à 3,50 mmol/L s'il est dosé par spectrophotométrie d'absorption atomique [33].

Outre les cas particuliers rapportés précédemment, d'autres pathologies ou situations nécessitent des dosages directs du calcium ionisé. C'est le cas des déséquilibres acidobasiques quelle qu'en soit l'étiologie, les dysfonctionnements parathyroïdiens, l'insuffisance cardiaque, les grands brûlés, les transfusions ou perfusions de liquides citratés.

Dosage direct du calcium ionisé

Actuellement, le dosage du calcium ionisé par électrode sélective est fiable à condition de respecter certaines précautions.

Prélèvement

Le prélèvement peut être veineux, artériel ou capillaire mais doit être strictement anaérobie afin d'éviter toute augmentation du pH par perte de gaz carbonique. En cas de dosage différé, il convient de le placer à + 4 °C afin de limiter la glycolyse à partir des globules rouges sanguins et éviter ainsi la formation de lactates responsables de l'acidification du spécimen. Une fois centrifugés, plasma et sérum peuvent être conservés 4 heures à température ambiante, 24 heures à + 4 °C et plusieurs mois à - 18 °C [42]. Il est préférable de travailler sur tube sec sans gel séparateur [43], mais il faudra attendre une coagulation complète et ne le déboucher qu'au moment du dosage, ce qui est peu compatible avec l'urgence et impose pratiquement le remplissage d'un tube supplémentaire. Le prélèvement sur

anticoagulant non chélateur est donc plus répandu, les plus appropriés étant l'héparinate de sodium ou de lithium. Le récipient peut être soit une seringue de gazométrie avec mesure sur sang total, soit un tube classique avec mesure sur sang total ou plasma selon l'appareillage. Il faut noter que l'héparine peut aussi légèrement chélater du calcium : 1 unité par millilitre de sang diminue le calcium ionisé de 0,01 mmol/L. Il est donc préférable que l'héparine soit « compensée » en calcium, c'est-à-dire prééquilibrée avec une solution titrant 1,25 mmol/L de calcium. Seringues et tubes doivent être remplis à leur capacité nominale pour respecter la proportion héparine/sang et minimiser ce risque de chélation. Une héparine sèche est préférable à la forme liquide pour éviter toute dilution de l'échantillon, une « présentation » judicieuse étant l'imprégnation d'un disque poreux servant d'agitateur au sein de la seringue. L'emploi d'un piège à micro-caillots est recommandé, particulièrement si l'analyseur est à système jetable.

En résumé, pour le dosage du calcium ionisé, le sang doit être prélevé le matin à jeun dans un tube hépariné, une seringue ou un capillaire avec les mêmes précautions que pour la mesure du pH et des gaz du sang. Le plus souvent, le matériel de prélèvement utilisé est le même que celui des gaz du sang.

La technique de référence de l'IFCC

Dans le passé, de nombreux auteurs avaient pu regretter l'absence de consensus international sur une méthode et des étalons de référence. Cette lacune a été comblée en 2000 par l'*International federation of clinical chemistry and laboratory medicine* [5]. Nous en résumons ci-après les principaux points (figure 2).

La membrane sélective est en polychlorure de vinyle imprégné d'une substance électroactive aux ions calcium. Son indice de sélectivité vis-à-vis des cations (Mg⁺⁺, Na⁺, K⁺, NH₄⁺, Zn⁺⁺) doit être tel que l'erreur possible sur le Ca⁺⁺ ne dépasse pas 1 %. Un fil d'argent recouvert de chlorure d'argent est immergé dans la solution de référence interne qui contient du chlorure de calcium. L'électrode de référence externe est au calomel. Une solution saturée de chlorure de potassium assure le contact électrique entre l'électrode de référence et l'échantillon par un dispositif en « T ». Le choix du chlorure de potassium, dont chaque ion présente la même mobilité, vise à minimiser le potentiel de jonction parasite.

L'IFCC recommande trois étalons primaires aqueux titrés à 0,40, 1,25 et 2,50 mmol/L, de composition soigneusement définie et dont la force ionique est égale à celle du plasma (0,16 mol/kg). Elle formule aussi des recommandations précises pour la préparation des étalons secondaires et d'échantillons de contrôle certifiés. Les résultats doivent être exprimés en molarité (mmol/L).

Tableau III. Valeurs biologiques d'entrée d'un patient présentant un myélome, lors de deux admissions [33]

Ca ⁺⁺ (mmol/L)	Ca total (mmol/L)	Protéines (g/L)	Albumine (g/L)	pH	Ca corrigé ⁽¹⁾ avec l'albumi- némie	Ca corrigé ⁽¹⁾ avec la proti- démie
1,13	3,30	107	29	7,40	3,58	2,70
1,14	2,78	74	28	7,40	2,81	2,74

(1) selon la formule de Parfitt.

Tout le système doit être thermostaté à + 37 °C, d'autres caractéristiques étant en outre spécifiées : sensibilité, temps de réponse, stabilité, performances du voltmètre, etc.

La nécessité d'opérer sur des prélèvements strictement anaérobies, principalement avec des analyseurs type gaz du sang, le caractère d'urgences technique et clinique expliquent la faible popularité de ce dosage et le recours fréquent à des approximations calculées. D'ores et déjà, la campagne 01GAZ1 traduit une qualité encourageante avec des coefficients de variation tout appareil de 3,76 à 4,20 % et qui devraient s'améliorer dans le futur avec la mise en application du consensus international.

Le parc actuel des analyseurs disponibles en France

Dès 1988 le parc des appareils disponibles présentait des caractéristiques très satisfaisantes selon une étude interlaboratoire de la Société française de biologie clinique [44]. Actuellement la plupart sont d'abord des analyseurs de gazométrie qui proposent en outre, la co-oxymétrie, les électrolytes, les lactates voire le glucose et d'autres substrats. Un certain nombre ont récemment fait l'objet d'une description exhaustive [45]. Parmi les appareils permettant la mesure du calcium ionisé, seuls deux systèmes sont dédiés essentiellement aux ISE : version Mercury 8[®] (Société Nova Biomedical) et Konelab 30 I[®] et 60 I[®] (Société Thermo Clinical LabSystems Kone). Sur ces analyseurs, il est possible de corriger la valeur du calcium mesuré en la ramenant à pH 7,40 afin de pallier au non-respect des conditions d'anaérobiose. Mais le biologiste doit garder à l'esprit que l'algorithme peut être inadapté aux malades présentant des troubles acido-basiques aigus, respiratoires (pente de - 0,17) ou métaboliques (pente de - 0,39) [3]. De plus, quand le pH diffère chroniquement de 7,40, c'est bien le Ca ionisé mesuré qui est significatif et non le Ca ionisé corrigé, et il convient donc de communiquer systématiquement les deux types de résultats au clinicien [1].

Les modules de mesure des électrolytes et du Ca⁺⁺ par électrodes sélectives (ISE), isolés ou intégrés au sein d'un analyseur multiparamétrique, sont plus rares. Quant aux appareils uniquement dédiés au calcium ionisé, ils ne sont plus commercialisés.

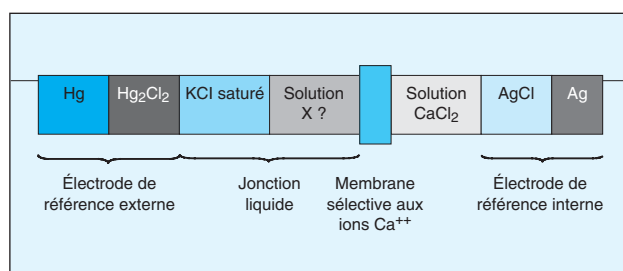


Figure 2. Schéma du principe de fonctionnement des électrodes.

Conclusion

La mesure du calcium ionisé plasmatique reste le paramètre de choix pour le diagnostic d'une hypocalcémie ou d'une hypercalcémie. Cependant, pour des raisons techniques et économiques, la détermination de la calcémie totale reste l'examen le plus souvent prescrit pour diagnostiquer un trouble de l'équilibre calcique. Le résultat du dosage du calcium total est lié à de nombreux paramètres (ions divalents, pH, albuminémie, protéinémie) expliquant les écarts fréquents retrouvés entre calcium total et calcium ionisé. En l'absence d'anomalies des protéines sanguines et du pH extracellulaire, une variation de la concentration en calcium ionisé peut être détectée de manière fiable par le dosage de la calcémie totale.

Les formules d'estimation du calcium ionisé ou de correction de la calcémie totale ne résolvent qu'en partie ce problème et parfois ne peuvent dispenser du dosage de la fraction ionisée. Certaines circonstances, au cours desquelles il peut exister une discordance entre calcémie totale et calcémie ionisée, devraient justifier de la mesure du calcium ionisé :

- modification de l'équilibre acido-basique (insuffisance rénale, hyperventilation...);
- modification de l'albuminémie (brûlés, syndrome néphrotique, malabsorption, affections malignes...);
- modification de la concentration sérique des globulines (myélomes);
- modification de la concentration sériques des bicarbonates, des lactates, des citrates, d'acétate (transfusions de sang citraté massives ou répétées...).

Références

1. Vassault A, Alabrune B, Bailly M. Calcium total et ionisé dans le sérum, les érythrocytes et les urines : difficultés rencontrées dans les dosages. *Feuillets Biol* 1991 ; XXXII (179) ; 51-62.
2. Mc Lean FC, Hastings AB. The state of calcium in the fluids of the body. *J Biol Chem* 1935 ; 108 : 285-322.
3. Gaiter AM, Bonfant G, Manes M, Belfanti P, Alloatti S. Relation between blood pH and ionized calcium during acute metabolic alteration of the acid-base balance *in vivo*. *Scand J Clin Lab Invest* 1997 ; 57 : 317-23.
4. Siggaard-Andersen O, Thode J, Wandrup J. The concentration of free calcium ions in blood plasma: "ionized calcium". In : Siggaard-Andersen O, ed. *Blood pH, carbon dioxide, oxygen and calcium ion* Copenhagen : Radiometer, 1981 : 163-90.
5. Burnett RW, Christiansen TF, Covington AK, *et al*. IFCC Recommended reference method of the determination of the substance concentration of ionized calcium in undiluted serum, plasam or whole blood. *Clin Chem Lab Med* 2000 ; 38 : 1301-14.
6. Houiller P, Paillard M. Désordres du métabolisme du calcium et du phosphate (en dehors de l'insuffisance rénale chronique). *Encyc Med Chir* 2000 ; 18-034-F-10.

7. Zeisler EB. Determination of diffusible serum calcium. *Am J Clin Pathol* 1954 ; 24 : 588-93.
8. Parfitt AM. Correction of plasma calcium measurements. *Br Med J* 1974 ; 1 : 520.
9. Orrell DH. Albumin as an aid to the interpretation of serum calcium. *Clin Chim Acta* 1971 ; 35 : 483-9.
10. Berry EM, Gupta MM, Turner SJ, Burns RR. Variation in plasma calcium with inducted changes in plasma specific gravity, total proteins and albumin. *Br Med J* 1973 ; 4 : 640-3.
11. Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR. Interpretation of serum calcium levels in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J* 1973 ; 4 : 643-6.
12. Kelly A, Munan L, Pettilerc C, Ho KP, Billon B. Use of values for calcium and protein in serum, and of a derived index obtained from a probability population sample. *Clin Chim Acta* 1976 ; 22 : 1723.
13. Pottgen P, Davis ER. Why measure total serum calcium? *Clin Chem* 1976 ; 22 : 1752.
14. Moore EW. Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates and whole blood determined by ion exchange electrodes. *J Clin Invest* 1970 ; 49 : 318-34.
15. Cochran M, Rumbelow B, Allen G. The relation between the ultrafiltrable fraction and blood pH and concentrations of total plasma calcium, albumin and globulin. *Clin Chem* 1998 ; 44 : 1559-62.
16. Clase CM, Norman GL, Beecroft ML, Churchill DN. Albumin-corrected calcium and ionized calcium in stable haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 1841-6.
17. Gardner MD, Dryburgh FJ, Fyffe JA, Jenkins AS. Predictive value of derived calcium figures based on the measurement of ionized calcium. *Ann Clin Biochem* 1981 ; 18 : 106-9.
18. Marshall RW, Hodgkinson A. Calculation of plasma ionized calcium, proteins and pH: comparison with measured values. *Clin Chim Acta* 1983 ; 127 : 305-10.
19. White TF, Farndon JR, Conceicao SC, Laker MF, Ward MK, Kerr DNS. Serum calcium status in health and disease: a comparison of measured and derived parameters. *Clin Chim Acta* 1986 ; 157 : 199-213.
20. Siggaard-Andersen O, Thode J, Fogh-Andersen N. Nomograms for calculating the concentration of ionized calcium of human blood plasma from total calcium, total protein and/or albumin and pH. *Scand J Clin Lab Invest* 1983 ; 43 (Suppl. 165) : 57-64.
21. Pain RW, Rowland KM, Phillips PJ, Duncan BMCL. Current "corrected" calcium concept challenged. *Br Med J* 1975 ; 4 : 617-9.
22. Corcoran RM, Durnan SM. Albumin determination by a modified bromocresol green method. *Clin Chim* 1977 ; 23 : 765-6.
23. Mabuchi H, Nakahashi H. Underestimation of serum albumin by the bromocresol purple method and a major endogenous ligand in uremia. *Clin Chim Acta* 1987 ; 167 : 89-96.
24. Wells FE, Addison GM, Postlethwaite RJ. Albumin analysis in serum of haemodialysis patients: discrepancies between bromocresol purple, bromocresol green and electroimmunoassay. *Ann Clin Biochem* 1985 ; 22 : 304-9.
25. Thode J, Juul-Jorgensen B, Bhatia HM, et al. Comparison of serum total calcium, albumin-corrected total calcium and ionized calcium in 1213 patients with suspected calcium disorders. *Scand J Clin Lab Invest* 1989 ; 49 : 217-33.
26. Carney SL. Ionized calcium concentration in maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1992 ; 38 : 167-70.
27. Ravaud P, Roux C. Os et myélome. *Rev Prat* 1993 ; 43 : 293-7.
28. Rawson AJ, Sunderman FW. Studies in serum electrolytes. The calcium-binding property of the serum proteins (multiple myeloma, lymphogranuloma venereum and sarcoïdosis). *J Clin Invest* 1948 ; 27 : 82-90.
29. Lindgarde F, Zettervall O. Hypercalcemia and normal ionized serum calcium in a case of myelomatosis. *Ann Int Med* 1973 ; 78 : 396-9.
30. Soria J, Soria C, Dao C, James JM, Boussier J, Bilski-Paskier G. Immunoglobulin bound calcium and ultrafiltrable serum calcium in myeloma. *Br J Haematol* 1975 ; 34 : 343-4.
31. Spira G, Czerwinski DS. A calcium binding Ig G myeloma paraprotein. *Scand J Haematol* 1976 ; 24 : 193-8.
32. Jaffe JP, Mosher DF. Calcium binding by a myeloma protein. *Am J Med* 1979 ; 67 : 343-6.
33. Ladenson JH, Mc Donald JM. Multiple myeloma and hypercalcemia? *Clin Chem* 1979 ; 25 : 1821-5.
34. Fiskien RA, Heath DA, Somers S, Bold AM. Hypercalcemia in hospital patients. Clinical and diagnostic aspects. *Lancet* 1981 ; 1 : 202-7.
35. Annesley TM, Burrit MF, Kyle RA. Artefactual hypercalcemia in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 1982 ; 57 : 572-5.
36. Hazani A, Silvian I, Tatarsky I, Spira G. Non symptomatic hypercalcemia in a myeloma patient. *Am J Med Sci* 1982 ; 283 : 169-73.
37. Merlini G, Fitzpatrick LA, Siris ES, et al. A human myeloma immunoglobulin G binding four moles of calcium associated with asymptomatic hypercalcemia. *J Clin Immunol* 1984 ; 4 : 185-96.
38. Van Dijk JM, Sonnenblick M, Weissberg N, Rosin A. Pseudohypercalcemia and hyperviscosity with neurological manifestations in multiple myeloma. *Isr J Med Sci* 1986 ; 22 : 143-4.
39. Mallet H, Humbert P, Dumoulin G, Dupond JL. Juste interprétation de la calcémie au cours des myélomes à forte masse tumorale. *Sem Hôp Paris* 1987 ; 485-6.
40. Pearce CJ, Hine TJ, Peek C. Hypercalcemia due to calcium binding by a polymeric IgA χ -paraprotein. *Ann Clin Biochem* 1991 ; 28 : 229-34.
41. Side L, Fahie-Wilson MN, Mills MJ. Hypercalcemia due to calcium binding IgM paraprotein in Waldenström's macroglobulinemia. *J Clin Pathol* 1995 ; 48 : 961-2.
42. Boink AB, Buckley BM, Christiansen TF. Recommendation on sampling, transport and storage for the determination of the concentration of ionized calcium in whole blood, plasma and serum. *JIFCC* 1992 ; 4 : 147-52.
43. Kallner A. Preanalytical procedures in the measurement of ionized calcium in serum and plasma. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996 ; 34 : 53-8.
44. Gouget B, Gourmelin Y, Blanchet F, et al. Ca^{2+} measurement with ion selective electrodes. The French coordinated evaluation of seven analysers, for a better clinical relevance and acceptance. *Ann Biol Clin* 1988 ; 46 : 419-34.
45. Feuillu A, Morel I. Descriptif standardisé des analyseurs de pH, gaz du sang et co-oxymétrie. *Spectra Biologie* 2002 ; 123 : 36-44.