

## **Calcium chez les patients hémodialysés : calcémie totale ou calcium ionisé ? Le laboratoire doit-il systématiquement fournir au clinicien une valeur de calcémie totale corrigée obtenue par calcul ?**

### **Calcium in haemodialysis patients: total calcium or ionized calcium? Should we systematically provide a value of total corrected calcium on our protocols?**

M. Monfort<sup>1</sup> P. Delanaye<sup>2</sup> J.-P. Chapelle<sup>1</sup> E. Cavalier<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Département de chimie médicale

<sup>2</sup> Département de néphrologie, Centre hospitalier universitaire de Liège, Université de Liège, Belgique

**Résumé:** Le calcium plasmatique existe sous 3 formes mais seul le calcium ionisé est physiologiquement actif. Les patients hémodialysés étant soumis à d'importantes variations interindividuelles du pH, de l'hémoconcentration et du taux d'albumine, la mesure du calcium total ne reflète pas la fluctuation réelle du calcium ionisé. Cependant, de nombreuses formules de correction du calcium total sont publiées mais aucune d'entre elles n'est validée chez les patients hémodialysés. Les progrès informatiques actuels pourraient permettre au laboratoire de fournir, de façon systématique, une valeur de calcium total corrigé. Mais ces valeurs de calcium total corrigé doivent-elles réellement figurer sur les protocoles ? Nos résultats ont démontré l'absence d'intérêt clinique de ces valeurs de calcium obtenues par calcul, en raison de la différence clinique non significative observée entre la valeur de calcium total non corrigée et corrigée. Dès lors, chez les patients hémodialysés, la mesure du calcium ionisé doit être préférée à l'utilisation de formules de correction du calcium total et ce, en raison du manque de sensibilité et du non-reflet du statut calcique actif réel du calcium total corrigé.

**Mots clés :** calcium ionisé, calcium total, formule de correction, patients hémodialysés

**Abstract:** Ionized calcium is the only physiologically active form of calcium. Because of the variation of albumin, pH and haemoconcentration observed during haemodialysis session in patients with chronic renal failure, measure of total calcium does not reflect the real variation of ionized calcium. However, many formulae to correct total calcium by albumin have been proposed but none of them has been validated in dialysis patients. At present time, computing progress permit laboratory to systematically provide a value of corrected total calcium on protocols but is it really indicated? Our results showed that any of those formulae allows obtaining a value of total calcium that possesses a significant critical difference in relation to total calcium. Thus, correction formulae must be abandoned in aid of ionized calcium in haemodialysis patients.

**Key words:** correction formulae, haemodialysis patients, ionized calcium, total calcium

Le calcium joue un rôle fondamental dans de nombreuses fonctions cellulaires à savoir le processus de croissance, la différenciation et multiplication cellulaires, la conduction nerveuse, la transmission neuromusculaire, la contraction musculaire, la coagulation sanguine et bien d'autres. Il est présent dans le sérum sous trois formes : lié aux protéines (40 %), principalement à l'albumine et aux globulines, chélaté aux anions (12 %) et sous forme libre ionisée (48 %). Seule cette dernière fraction possède une activité physiologique et l'équilibre entre ces 3 formes dépend principalement de la concentration en protéines sériques ainsi que du pH. Dès lors, bon nombre de pathologies comme l'insuffisance rénale peuvent affecter cet équilibre et engendrer une « fausse » hypocalcémie ou hypercalcémie. Cette situation est également rencontrée chez les patients hémodialysés. En effet, après une session d'hémodialyse, l'hypercalcémie peut s'expliquer par l'hémoconcentration (albuminémie augmentée) ou la diminution de la concentration en phosphates [1] tandis qu'une « fausse » normocalcémie peut être observée en raison d'une hypercalcémie masquée par une diminution du taux d'albumine. Enfin, les bains d'hémodialyse ainsi que l'alcalinité observée après hémodialyse peuvent être responsables d'hypocalcémie.

Les guidelines du K/DOQI ne recommandent la mesure du calcium ionisé chez les patients dialysés que lorsque des valeurs précises sont attendues. Dans le cas d'interprétation clinique de routine du calcium, elles ne préconisent que la valeur du calcium total corrigé par l'albumine. Dès lors, de multiples formules de correction permettant le calcul du calcium total corrigé par l'albumine sont proposées, mais aucune d'entre elles n'a jamais été validée chez les patients hémodialysés. A l'heure actuelle, les progrès de l'informatique des laboratoires permettent de fournir une valeur corrigée de calcium total assez facilement mais le biologiste doit-il pour autant communiquer systématiquement au clinicien cette valeur ?

Pour tenter de répondre à cette question, nous avons voulu, après évaluation des différentes formules de correction, démontrer, d'une part, que seul le calcium ionisé doit être mesuré chez les insuffisants rénaux chroniques et, d'autre part, que le calcul d'un calcium total corrigé ne présente aucun intérêt clinique. En effet, le calcium total corrigé et le calcium total non corrigé (Cat) ne permettent en aucun cas d'évaluer de manière correcte le statut réel du calcium ionisé, la principale conséquence étant une prescription inadéquate de vitamine D active par mauvaise estimation du bilan calcique du patient.

Nos objectifs furent de comparer les formules de correction les plus fréquemment utilisées pour calculer le calcium total corrigé, à savoir les formules de Berry, Rustad, Clase ainsi que celle préconisée par les guidelines du K/DOQI (*tableau 1*).

**Tableau 1:** Formules de correction du calcium total.

Berry	$\text{Ca (g/L)} = \text{Cat (g/L)} + 0,074 \times [34 - \text{albumine (g/L)}]$ [4]
Rustad	$\text{Ca (g/L)} = \text{lit (g/L)} + [0,02 \times (41,3 - \text{albumine (g/L)})]$ [5]
Clase	$\text{Ca (g/L)} = \text{Cat (g/L)} + [0,018 \times (35 - \text{albumine (g/L)})]$ [3]
K/DOQI	$\text{Ca (g/L)} = (\text{Cat (g/L)} + (0,8 \times (40 - \text{albumine (g/L)})))/1\ 000$

Pour ce faire, 37 patients insuffisants rénaux chroniques (22 hommes et 15 femmes, âgés de 19 à 93 ans, dialysés à raison de 3 fois par semaine) de l'Unité de dialyse du CHU de Liège furent inclus au sein de notre étude. Les échantillons biologiques ont été prélevés via la fistule, 15 minutes après que les patients aient été installés et juste avant le début de la session d'hémodialyse. Les échantillons ont directement été amenés au laboratoire et ont été dosés dans le quart d'heure pour le calcium ionisé et l'heure pour le reste des analyses.

Le calcium total ainsi que l'albumine ont été prélevés sur tube héparine et mesurés par technique photométrique (Modular Roche) tandis que le calcium ionisé a été prélevé au moyen d'une seringue héparinée et mesuré sur sang complet au pH du patient grâce à une électrode sélective sur Rapidlab (Bayer). Les troubles acido-basiques étant fréquents chez les patients hémodialysés, la valeur du calcium ionisé n'a pas été corrigée en la ramenant à pH standard 7,40 comme cela est souvent effectué.

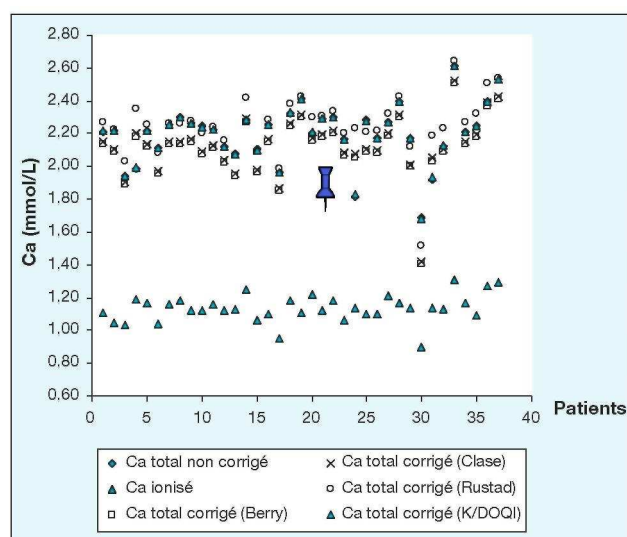
Sur la base de la mesure du Cat et du calcium total corrigé, les patients ont été classés en 3 catégories : hypocalcémique, normocalcémique et hypercalcémique à la fois selon nos valeurs de référence (2,20-2,60 mmol/L) et les valeurs de référence définies par les guidelines du K/DOQI (2,10-2,37 mmol/L). La même classification a été ensuite établie avec le calcium ionisé selon notre intervalle de référence (1,16-1,32 mmol/L) (*tableau 2*). Nos résultats, concordent avec ceux de Goranson *et al.* [2], et montrent à la fois une surestimation de la normocalcémie et une sous-estimation de l'hypocalcémie aussi bien pour le Cat que pour le calcium total corrigé.

Ensuite, nous avons évalué les différentes formules de correction afin de déterminer l'intérêt de leur utilisation en routine (*figure 1*). Pour ce faire, nous avons utilisé la notion de différence critique du calcium total,  $DC (\%) = 1,414 \times 1,96 \times [(CV_a^2 + CV_i^2)]^{0,5}$  où  $CV_a$  représente le coefficient de variation analytique et  $CV_i$  le coefficient de variation intra-individuel. Le calcul de la DC nous a permis de voir si la valeur du calcium total corrigé fourni par ces formules était significativement différente de celle du calcium non corrigé. En effet, la DC représente la variation entre 2 résultats qui n'est pas due au hasard et permet d'inclure à la fois les variations intra-individuelles et analytiques, cette valeur atteignant 6.68 % au sein de notre laboratoire.

**Tableau 2:** Classification des patients selon la valeur du calcium total ou ionisé.

Classification selon l'intervalle de référence de notre laboratoire (2,20-2,60 mmol/L)			
	Hypocalcémie	Normocalcémie	Hypercalcémie
Calcium total non corrigé	14 (37,8%)	22 (59,5 %)	1 (2,7%)
Formule de Berry	29 (78,4 %)	8 (21,6%)	0 (0 %)
Formule de Rustad	9 (24,3 %)	27 (73,0 %)	1 (2,7%)
Formule de Clase	26 (70,3%)	11 (29,7%)	0 (0 %)
Formule du K/DOQI	14 (37,8%)	22 (59,5 %)	1 (2,7%)
Classification selon l'intervalle de référence recommandé par le K/DOQI guidelines pour le calcium corrigé par l'albumine (2,10-2,37 mmol/L)			
Formule de Berry	16 (43,2%)	19 (51,4%)	2 (5,4 %)
Formule de Rustad	6 (16,2%)	24 (64,9 %)	7 (18,9%)
Formule de Clase	12 (32,4%)	22 (59,5 %)	3 (8,1 %)
Formule du K/DOQI	7 (18,9%)	25 (67,6 %)	5 (13,5%)
Classification du calcium ionisé selon l'intervalle de référence de notre laboratoire (1,16-1,32 mmol/L)			
Calcium ionisé	22 (59,5 %)	15 (40,5%)	0 (0 %)

**Figure 1:** Calcium total non corrigé, calcium total corrigé par les différentes formules et calcium ionisé chez 37 patients hémodialysés.



Les résultats obtenus (*tableau 3*) permettent de conclure à l'absence d'intérêt de l'utilisation de ces formules de correction. En effet, le calcium total corrigé ne présente une différence clinique significative par rapport au calcium total non corrigé qu'au mieux, dans 21,6 % des cas (formule de Berry). La formule préconisée par les guidelines du K/DOQI ne fournit quant à elle aucune valeur de calcium total corrigé significativement différente du calcium total non corrigé.

**Tableau 3:** Pourcentage de patients possédant un résultat de calcium total corrigé significativement différent de celui du calcium total.

Formules	Berry	Clase	Rustad	K/DOQI
Patients (%)	8/37 (21,63%)	6/37 (16,22%)	4/37 (10,8%)	0/37 (0%)

## Conclusion

Les formules de correction les plus fréquemment utilisées ne permettent en aucun cas d'obtenir une valeur de calcium total corrigé significativement différente de la mesure du calcium total. Ces formules doivent donc être abandonnées, comme l'avaient déjà publié Clase *et al.* [3] et le laboratoire doit dès lors se contenter de fournir la

valeur du calcium total non corrigé. Il est cependant important de souligner que seule la mesure du calcium ionisé permet d'estimer de manière correcte le statut calcique réel des patients hémodialysés, et ce, en raison de la sous-estimation de l'hypocalcémie lorsqu'on se base uniquement sur la valeur du calcium total non corrigé (*tableau 2*). Dès lors, seule la valeur de calcium ionisé participe au diagnostic correct et précoce de l'hyperparathyroïdie fréquemment rencontrée chez les patients hémodialysés ainsi qu'à l'adaptation correcte du traitement par vitamine D ou calcimimétique qui seront éventuellement administrés. Cependant, les conditions pré-analytiques lors de la mesure du calcium ionisé sont d'une importance primordiale. En effet, afin d'éviter des variations de pH durant le prélèvement, le pompage musculaire avant ponction veineuse doit être évité et le garrot doit être relâché dès que l'aiguille de ponction a été mise en place. Enfin, afin de minimiser toute perte de CO<sub>2</sub>, les échantillons doivent être maintenus fermés. Il est aussi important de garder à l'esprit que l'ajustement du Cai à pH 7,4 tend à surestimer la concentration réelle de celui-ci et ce, en raison de l'acidose métabolique fréquente chez les patients insuffisants rénaux chroniques.

## Références

1. Gidenne S, Vigezzi JF, Delacour H, Damiano J, Clerc Y. Dosage direct du calcium ionisé plasmatique ou estimation par calcul : intérêts et limites. *Ann Biol Clin (Paris)* 2003 ; 61 : 393-9.
2. Goransson LG, Skadberg O, Bergrem H. Albumin-corrected or ionized calcium in renal failure? What to measure? *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 2126-9.
3. 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.
4. Berry EM, Gupta MM, Turner SJ, Burns RR. Variation in plasma calcium with induced changes in plasma specific gravity, total protein and albumin. *BMJ* 1973 ; 4 : 640-3.
5. Rustad P, Felding P, Franzson L, *et al.* The Nordic reference interval project 2000 : recommended reference intervals for 25 common biochemical properties. *Scan J Clin Lab Invest* 2004 ; 64 : 271-84.