

Calcémie « corrigée » : sous-estimation du statut calcique des patients sans hypoalbuminémie et des patients hypercalcémiques

“Corrected” calcium: calcium status underestimation in non-hypoalbuminemic patients and in hypercalcemic patients

X. Parent

C. Spielmann

A.-M. Hanser

Service de biochimie,
Hôpital Pasteur, Colmar
<xavier.parent@ch-colmar.rss.fr>

Résumé. Il est régulièrement rappelé qu'à défaut d'un dosage de la calcémie ionisée, l'interprétation de la calcémie totale doit prendre en compte la concentration de l'albumine sérique en s'appuyant sur une formule classique : [Ca « corrigé » (mmol/L) = Ca mesuré (mmol/L) + 0,020 ou 0,025 (40 – albumine (g/L))]. Cette formule de correction est issue des travaux de Payne publiés en 1973. Nous avons établi, sur une population témoin, les valeurs moyennes des trois paramètres : calcium, albumine et calcium ionisé (corrigé à pH 7,40), respectivement 2,34 mmol/L, 45,7 g/L et 1,23 mmol/L, pour les techniques de notre laboratoire (albumine - vert de bromocrésol et Ca - ortho-crésolphtaléine sur Modular Roche Diagnostics ; Ca ionisé - électrodes spécifiques Radiometer SA). Sur cette base, nous avons rétrospectivement confronté les calcémies « corrigées » issues des deux formules et la calcémie mesurée au calcium ionisé ajusté à pH 7,40 chez 71 patients n'appartenant pas à la population témoin. Cette comparaison montre que ces deux formules conduisent dans notre laboratoire à une sous-estimation croissante de la calcémie lorsque l'albumine est supérieure à 40 g/L, sous-estimation pouvant dépasser - 0,20 mmol/L au-delà de 44 g/L. L'usage de ces formules est également susceptible de masquer une hypercalcémie, la moitié des hypercalcémies (Ca ionisé $_{(pH\ 7,40)} > 1,29$ mmol/L) de notre groupe de patients n'étant pas retrouvée. Ces résultats sont cohérents avec les recommandations de Payne sur l'usage de sa formule de correction : le réajustement, cliniquement justifié d'une calcémie basse du fait d'une hypoalbuminémie, ne devrait pas être étendu aux autres situations, notamment lorsque l'albumine est augmentée.

Mots clés : calcium, albumine, formule de correction, calcium ionisé

Abstract. It is often reminded that if the ionized calcium is not measured, the interpretation of total calcemia should consider serum albumin. Two formulas are usually employed: [«Corrected» Ca (mmol/L) = Ca measured (mmol/L) + 0.020 or 0.025 (40 – albumin (g/L))]. This adjustment formula arises from works of Payne published in 1973. In a control population, we established the median values of calcium, albumin and ionized calcium (corrected to pH 7.40), respectively 2.34 mmol/L, 45.7 g/L and 1.23 mmol/L with our laboratory's methods (albumin - bromocresol green and Ca - ortho-cresolphtalein on a Modular analyser, Roche Diagnostics; ionized calcium with ion-selective electrode, Radiometer SA). Based on this, we retrospectively compared for 71 patients who do not belong to the control population the “corrected calcium”

Article reçu le 22 janvier 2009,
accepté le 29 mai 2009

Tirés à part : X. Parent

resulting from the two formulas and the measured calcemia to the ionized calcium corrected at pH 7,40. This comparison shows that in our laboratory, the two formulas lead to a rising underestimation of the calcium for albumin values greater than 40 g/L, reaching -0,20 mmol/L for albumin values above 44 g/L. The use of this formulas may also mask an hypercalcemia, indeed half of our patients' hypercalcemia (ionised $\text{Ca}_{(\text{pH } 7,40)} > 1,29$ mmol/L) is not found. These results agree with Payne's recommendations for the use of his adjustment formula: the clinically justified adjustment of a low calcemia due to an hypoalbuminemia should not be extended to other situations, particularly when albumin is increased.

Key words: total calcium, albumin, adjustment formula, ionized calcium

La calcémie totale est constituée d'un peu plus de 50 % de calcium ionisé, un peu moins de 10 % de calcium complexé, le reste étant transporté par les protéines, essentiellement l'albumine [1, 2].

Une hypoalbuminémie ou une hyperalbuminémie conduit respectivement à une baisse ou une hausse de la calcémie sans que la calcémie ionisée, seule physiologiquement active, soit modifiée [1, 2]. Ainsi, il est régulièrement rappelé aux biologistes et aux cliniciens qu'à défaut d'un dosage de la calcémie ionisée, l'interprétation de la calcémie totale doit prendre en compte la concentration de l'albumine sérique [1-5].

La correction régulièrement proposée dans la littérature est la suivante :

$[\text{Ca} \text{ « corrigé » (mmol/L)} = \text{Ca mesuré (mmol/L)} + 0,020 \text{ ou } 0,025 (40 - \text{albumine (g/L)})]$; formule (0,020/40) et formule (0,025/40).

Cet algorithme est issu des travaux de Payne *et al.*, publiés en 1973 [6].

La correction apportée par ces formules permet-elle une estimation du statut calcique comparable à la calcémie ionisée ?

Idéalement, la position relative de la calcémie « corrigée » d'un patient par rapport à la calcémie moyenne d'une population témoin devrait être analogue à la position relative de la calcémie ionisée de ce patient par rapport à la calcémie ionisée moyenne de la population témoin.

Dans un premier temps nous avons précisé les intervalles et moyennes de la calcémie, la calcémie ionisée corrigée à pH 7,40 et l'albuminémie d'une population témoin. Sur cette base, au sein d'un second groupe de patients n'appartenant pas à notre population témoin, nous avons comparé le statut calcique (hypo-, normo-, hypercalcémie) déterminé par mesure de la calcémie ionisée ($\text{pH } 7,40$) avec

celui issu des *formules de correction (0,020/40) et (0,025/40)* et du calcium total non corrigé.

Puis, dans le but d'estimer quantitativement l'éventuelle erreur induite par la correction, nous avons calculé la différence entre la calcémie totale non corrigée puis les calcémies « corrigées » et une valeur de calcium obtenue par calcul à partir du calcium ionisé ($\text{pH } 7,40$).

À l'issue de ce travail, il apparaît que :

- l'usage de ces formules n'est pas adapté aux patients dont l'albuminémie n'est pas abaissée ;
- l'usage de ces formules peut masquer un diagnostic d'hypercalcémie.

Patients, matériels, méthodes

Valeurs sur une population témoin

Nous avons repris les résultats de calcémie, albuminémie et calcémie ionisée (si prescrite), d'août 2007 à juillet 2008, pour 299 adultes consultants externes. Leur fonction rénale estimée par la formule MDRD est supérieure à 60 mL/min. Le bilan biologique est effectué dans le cadre d'une consultation externe pour lithiase urinaire. Les bilans sont toujours effectués à plus de 6 semaines après un épisode urologique. Les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire ou une autre pathologie avec possible retentissement sur la calcémie ont été écartés (acidose tubulaire, pathologies digestives avec stéatorrhée, hyperoxalurie primaire...).

Nous avons établi les moyennes, intervalles deux écarts types (2σ), de ces trois paramètres pour les techniques utilisées dans notre laboratoire :

- albumine : vert de bromocrésol, sur automate Modular (Roche Diagnostics, Meylan, France) ;

– calcium : orthocrésolphtaléine, sur automate Modular (Roche Diagnostics, Meylan, France) ;
 – calcium ionisé : potentiométrie directe, ABL 700 et 800 (Radiometer S.A. Neuilly – Plaisance, France). Le calcium ionisé est mesuré sur le sérum immédiatement à l'ouverture du tube.

Tous les prélèvements sont effectués sur tube sec avec gel séparateur (Vacutainer SST 4 mL, ref 367783, Becton Dickinson, Le Pont de Chaix, France).

Comparaison de la calcémie issue de formules de correction avec le calcium ionisé (pH 7,40)

Nous avons repris, de mars 2008 à octobre 2008, les résultats de 71 patients adultes dont la fonction rénale estimée par la formule MDRD est supérieure à 60 mL/min et dont le bilan comportait les trois paramètres : calcémie, calcémie ionisée et albuminémie. Ces patients sont hospitalisés ou externes ou encore en hôpital de jour pour bilan de charge calcique. Aucun patient n'appartient à la population témoin décrite précédemment. Les conditions analytiques et préanalytiques sont identiques à celles de la population témoin. La calcémie corrigée par les deux formules (0,020/40) et (0,025/40) a été déterminée pour chaque patient.

Appréciation du statut calcique des patients

En référence à l'intervalle défini dans la population témoin, les 71 patients sont classés par mesure du calcium ionisé (pH 7,40) en 3 catégories : hypo-, normo- ou hypercalcémie. Ce classement est confronté à celui issu de la calcémie totale mesurée puis de la calcémie corrigée par les formules (0,020/40) et (0,025/40) en référence à l'intervalle observé dans la population témoin pour le calcium total.

Appréciation quantitative de la sous-estimation engendrée par les formules de correction

Afin de pouvoir confronter la calcémie ionisée et la calcémie corrigée, nous avons transformé la calcémie ionisée en une calcémie arbitrairement nommée « calc-ion ». La valeur de calcémie « calc-ion » a été établie, pour chaque patient, à l'aide de la calcémie ionisée (pH 7,40) et des calcémies totale et ionisée (pH 7,40) moyennes de la population témoin, respectivement mCa et mCai_(pH 7,40) :

$$\text{Ca « calc-ion »} = (\text{Ca ionisé}_{(pH 7,40)}) / \text{mCai}_{(pH 7,40)} \times \text{mCa}.$$

Comme la calcémie ionisée (pH 7,40) sur laquelle elle repose, cette calcémie « calc-ion » est indépendante de l'albumine. La correction d'une calcémie à l'aide des formules (0,020/40) et (0,025/40) tente de minimiser la part dépendante de l'albuminémie et la formule de correction « idéale » devrait conduire à une valeur au plus près de la calcémie « calc-ion ». La différence entre calcémie corri-

gée et calcémie « calc-ion » (Ca « corrigée » - Ca « calc-ion ») a été calculée pour chaque patient dans le but d'évaluer quantitativement l'erreur induite par les deux formules de correction.

Résultats

Valeurs sur une population témoin

Moyennes, intervalles deux écarts types (2σ) des trois paramètres pour les techniques utilisées dans notre laboratoire :

- Calcium : n = 299 ; moyenne **2,34 mmol/L** ; intervalle 2σ : 2,18 à 2,50 mmol/L ;
- Calcium ionisé (pH 7,40) : n = 49 ; moyenne **1,23 mmol/L** ; intervalle 2σ : 1,17 à 1,29 mmol/L ;
- Albumine : n = 299 ; moyenne 45,7 g/L ; intervalle 2σ : 40,7 à 50,7 g/L.

Comparaison de la calcémie issue de formules de correction avec le calcium ionisé (pH 7,40)

Appréciation du statut calcique des patients

Moyennes et valeurs extrêmes des trois paramètres de base pour les 71 patients :

- Calcium : moyenne 2,37 mmol/L ; valeurs extrêmes 1,76 et 2,91 mmol/L ;
- Albumine : moyenne 43,4 g/L ; valeurs extrêmes 26 et 52 g/L ;
- Calcium ionisé (pH 7,40) : moyenne 1,25 mmol/L ; valeurs extrêmes 0,93 et 1,57 mmol/L.

Moyennes et valeurs extrêmes des calcémies corrigées pour les 71 patients :

- Calcium « corrigé » formule (0,020/40) : moyenne 2,30 mmol/L ; valeurs extrêmes 1,76 et 2,83 mmol/L ;
- Calcium « corrigé » formule (0,025/40) : moyenne 2,29 mmol/L ; valeurs extrêmes 1,76 et 2,87 mmol/L.

Les tableaux 1 et 2 illustrent la différence de classification des patients entre la mesure du calcium ionisé (pH 7,40), la mesure du calcium total et les calcémies issues des deux formules de correction.

Le tableau 1 propose deux sous-groupes en fonction de l'albuminémie.

Au-delà de 40 g/L d'albumine, la correction du calcium par les formules augmente le nombre de patients mal classés, avec une tendance à la sous-estimation : plus d'hypocalcémies et moins d'hypercalcémies. Pour ces patients, la calcémie totale sans correction permet un classement plus proche du calcium ionisé (pH 7,40) que les deux calcémies corrigées.

Le tableau 2 propose trois sous-groupes en fonction du calcium ionisé (pH 7,40).

Tableau 1. Statut calcique des patients, comparaison entre calcémie ionisée (pH 7,40), calcémie mesurée et calcémie corrigée. Classification par tranche d'albumine.

Albumine ≤ 40 g/L ; n = 17 patients.				
	Classe diff Cai (pH 7,40)	Hypocalcémie	Normocalcémie	Hypercalcémie
Ca ionisé (pH 7,40)		2	13	2
Ca total mesuré	4	6	9	2
Ca "corrigé" ; formule 0,020/40	3	2	12	3
Ca "corrigé" ; formule 0,025/40	3	2	12	3
Albumine > 40 g/L ; n = 54 patients.				
	Classe diff Cai (pH 7,40)	Hypocalcémie	Normocalcémie	Hypercalcémie
Ca ionisé (pH 7,40)		4	35	15
Ca total mesuré	4	2	39	13
Ca "corrigé" ; formule 0,020/40	11	7	40	7
Ca "corrigé" ; formule 0,025/40	15	10	38	6

Colonne « Classe diff Cai (pH 7,40) » : nombre de patients dont le statut calcique n'est pas identique à celui déterminé par le calcium ionisé (pH 7,40). Les trois autres colonnes : nombre de patients classés selon leur statut calcique en fonction du mode de mesure : calcium ionisé (pH 7,40), calcium total, calcium corrigé. Hypocalcémie : Ca ionisé (pH 7,40) < 1,17 mmol/L ; Ca total < 2,18 mmol/L. Normocalcémie : Ca ionisé (pH 7,40) compris entre 1,17 et 1,29 mmol/L ; Ca total compris entre 2,18 et 2,50 mmol/L. Hypercalcémie : Ca ionisé (pH 7,40) > 1,29 mmol/L ; Ca total > 2,50 mmol/L.

Tableau 2. Statut calcique des patients ; comparaison entre calcémie ionisée (pH 7,40) et calcémie corrigée. Classification par tranche de calcium ionisé (pH 7,40).

Ca ionisé (pH 7,40) < 1,17 mmol/L ; n = 6 patients.				
	Classe diff Cai (pH 7,40)	Hypocalcémie	Normocalcémie	Hypercalcémie
Ca ionisé (pH 7,40)		6		
Ca total mesuré	2	4	2	0
Ca "corrigé" ; formule 0,020/40	1	5	1	0
Ca "corrigé" ; formule 0,025/40	1	5	1	0
Ca ionisé (pH 7,40) entre 1,17 et 1,29 mmol/L ; n = 48 patients.				
	Classe diff Cai (pH 7,40)	Hypocalcémie	Normocalcémie	Hypercalcémie
Ca ionisé (pH 7,40)			48	
Ca total mesuré	4	4	44	0
Ca "corrigé" ; formule 0,020/40	5	4	43	1
Ca "corrigé" ; formule 0,025/40	8	7	40	1
Ca ionisé (pH 7,40) > 1,29 mmol/L ; n = 17 patients				
	Classe diff Cai (pH 7,40)	Hypocalcémie	Normocalcémie	Hypercalcémie
Ca ionisé (pH 7,40)				17
Ca total mesuré	2	0	2	15
Ca "corrigé" ; formule 0,020/40	8	0	8	9
Ca "corrigé" ; formule 0,025/40	9	0	9	8

Colonne « Classe diff Cai (pH 7,40) » : nombre de patients dont le statut calcique n'est pas identique à celui déterminé par le calcium ionisé (pH 7,40). Les trois autres colonnes : nombre de patients classés selon leur statut calcique en fonction du mode de mesure : calcium ionisé (pH 7,40), calcium total, calcium corrigé. Hypocalcémie : Ca ionisé (pH 7,40) < 1,17 mmol/L ; Ca total < 2,18 mmol/L. Normocalcémie : Ca ionisé (pH 7,40) compris entre 1,17 et 1,29 mmol/L ; Ca total compris entre 2,18 et 2,50 mmol/L. Hypercalcémie : Ca ionisé (pH 7,40) > 1,29 mmol/L ; Ca total > 2,50 mmol/L.

Les formules de correction ne retrouvent que 50 % des hypercalcémies objectivées par un calcium ionisé (pH 7,40) > 1,29 mmol/L. Le calcium total sans correction permet de les retrouver dans 85 % des cas.

Appréciation quantitative de la sous-estimation engendrée par les formules de correction

À l'aide des moyennes déterminées dans la population témoin, la formule

$$\text{Ca « calc-ion »} = (\text{Ca ionisé (pH 7,40)} / \text{mCai (pH 7,40)}) \times \text{mCa.}$$

devient

$$\text{Ca « calc-ion »} = (\text{Ca ionisé (pH 7,40)} / 1,23) \times 2,34.$$

Calcium « calc-ion » : n = 71 ; moyenne 2,39 mmol/L ; valeurs extrêmes 1,77 et 2,99 mmol/L.

Les différences entre les calcémies totales mesurées et les calcémies « calc-ion » sont comprises entre - 0,27 et + 0,09 mmol/L avec une moyenne à - 0,02 mmol/L

Les différences entre les calcémies corrigées issues de la formule (0,020/40) et les calcémies « calc-ion » sont

comprises entre - 0,22 et + 0,09 mmol/L avec une moyenne à - 0,08 mmol/L. Avec la *formule (0,025/40)*, l'écart est plus prononcé avec un intervalle de 0,14 à - 0,24 mmol/L, S et une moyenne à - 0,10 mmol/L.

Les *tableaux 3 et 4* objectivent une sous-estimation de la correction croissante avec la valeur de l'albuminémie ou de la calcémie ionisée (pH 7,40).

Malgré un petit nombre de patients, la correction semble intéressante lorsque l'albuminémie est inférieure à 40 g/L. Au-delà, la *figure 1* montre une tendance globale à la sous-estimation de la calcémie corrigée. À partir de 44 g/L, l'utilisation des formules est susceptible d'induire une erreur deux fois plus importante en valeur absolue (> 0,20 mmol/L) que celle issue de la simple calcémie totale non corrigée (< 0,10 mmol/L).

La *figure 2* montre que la sous-estimation est également systématique, et supérieure à 0,10 mmol/L, lorsque la calcémie ionisée (pH 7,40) est supérieure à 1,30 mmol/L.

Discussion

Dans notre laboratoire, la correction des calcémies selon les deux formules communément recommandées apparaît mal adaptée lorsque l'albuminémie est supérieure à 40 g/L. Elle entraîne une sous-estimation croissante de la calcémie

qui peut dépasser - 0,20 mmol/L lorsque l'albuminémie est supérieure à 44 g/L.

Par ailleurs, l'usage de ces formules est susceptible de masquer une hypercalcémie. La moitié des hypercalcémies (Ca ionisé (pH 7,40) > 1,29 mmol/L) de notre groupe de patients n'est pas retrouvée. À titre d'exemple : Ca mesuré 2,70 mmol/L, albumine 51 g/L ; les *formules de correction (0,02/40) ou (0,025/40)* conduisent à des valeurs considérées comme normales, respectivement 2,48 mmol/L et 2,43 mmol/L. La calcémie ionisée (pH 7,40) à 1,38 mmol/L confirme l'hypercalcémie.

Une revue récente de la littérature confrontant la mesure du calcium ionisé et les formules de correction rappelle que le calcium ionisé reste le paramètre de choix pour le diagnostic d'une hypocalcémie ou d'une hypercalcémie [7]. Dans notre travail, les valeurs de calcémies totales et de calcémies issues des formules de correction, ont été comparées à la calcémie ionisée (pH 7,40) prise comme référence. La calcémie ionisée corrigée à 7,40 ne reflète pas fidèlement le calcium ionisé réellement disponible ou physiologiquement actif, en particulier chez le patient présentant un désordre acido-basique prolongé [1, 3]. En dehors d'un contexte de déséquilibre acido-basique, cet ajustement à pH 7,40 permet toutefois de minimiser l'impact de l'étape préanalytique voire de simplifier des modalités de prélèvement réputées délicates [8]. La mesure sérique

Tableau 3. Différences (Ca mesuré non « corrigé » - Ca "calc-ion") et (Ca "corrigé" - Ca "calc-ion") (mmol/L). Moyennes par tranches d'albumine (g/L).

Albumine	n	[Ca mesuré ou Ca "corrigé"] - Ca "calc-ion"		
		Ca non corrigé	Formule (0,020/40)	Formule (0,025/40)
27 - 34	4	-0,17	0,02	0,06
35 - 39	7	-0,09	-0,04	-0,03
40 - 44	26	-0,02	-0,06	-0,07
45 - 51	34	0,02	-0,12	-0,15
Intervalle global	71	-0,27 à 0,15	-0,22 à 0,09	-0,24 à 0,14
Moyenne	71	-0,02	-0,08	-0,10

Tableau 4. Différences (Ca mesuré non « corrigé » - Ca "calc-ion") et (Ca "corrigé" - Ca "calc-ion") (mmol/L). Moyennes par tranches de calcium ionisé (mmol/L).

Ca ionisé (pH 7,40)	n	[Ca mesuré ou Ca "corrigé"] - Ca "calc-ion"		
		Ca non corrigé	Formule (0,020/40)	Formule (0,025/40)
< 1,20	15	0,03	-0,03	-0,04
1,20 - 1,29	39	-0,03	-0,08	-0,10
1,30 - 1,39	9	-0,01	-0,11	-0,14
1,40 et >	8	-0,06	-0,14	-0,15
Intervalle global	71	-0,27 à 0,15	-0,22 à 0,09	-0,24 à 0,14
Moyenne	71	-0,02	-0,08	-0,10

du calcium ionisé sur tube sec avec gel séparateur correspond à cette indication préanalytique. Par ailleurs, les deux formules de correction du calcium (0,020/40) et (0,025/40) ne prenant pas en compte la composante acide-base, le calcium ionisé corrigé (pH 7,40) nous apparaît là encore comme un bon élément de comparaison.

Historiquement, la base de ces formules a été proposée ainsi par Payne *et al.* [6] en 1973 : Ca corrigé (mg/dL) = Ca (mg/dL) - albumine (g/dL) + 4,0. Les dosages du calcium (crésolphtaléine) et de l'albumine (vert de bromocrésol) ont été effectués sur SMA Technicon à partir de 200 plasmas de patients prélevés pour un « bilan hépa-

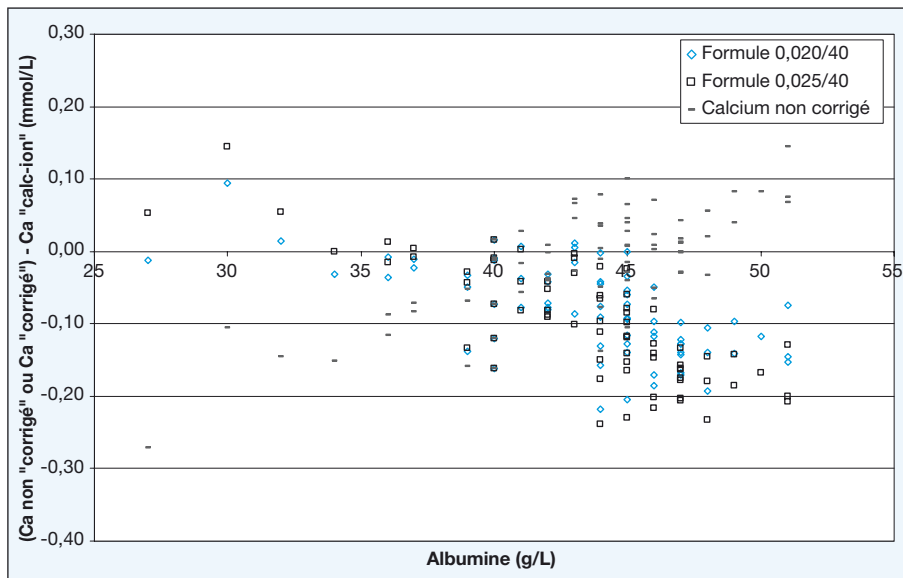


Figure 1. Répartition des écarts (calcium mesuré - calcium « calc-ion ») et (calcium « corrigé » - calcium « calc-ion ») (mmol/L) en fonction de l'albuminémie (g/L). Calcium « corrigé » par les formules : Ca « corrigé » (mmol/L) = Ca mesuré (mmol/L) + 0,020 (40 - albumine (g/L)). Ca « corrigé » (mmol/L) = Ca mesuré (mmol/L) + 0,025 (40 - albumine (g/L)).

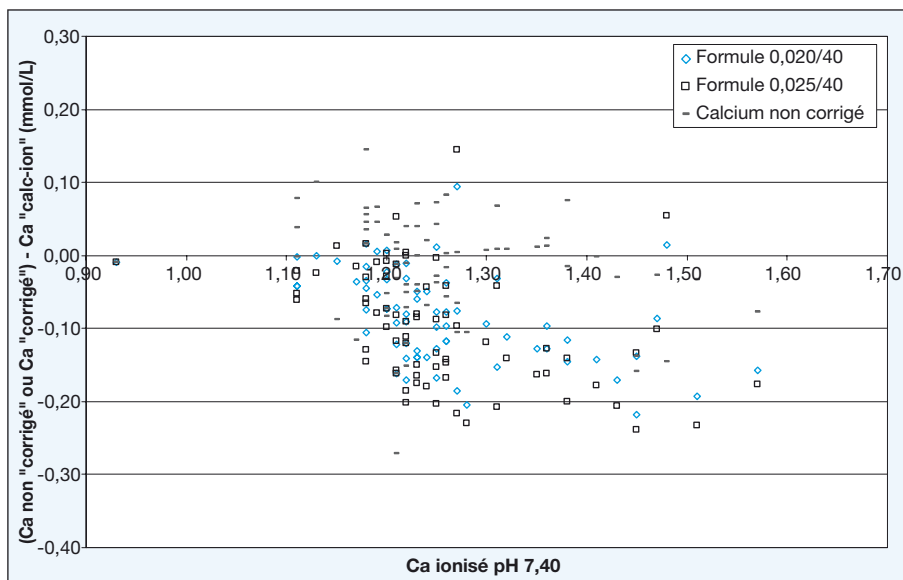


Figure 2. Répartition des écarts (calcium mesuré - calcium « calc-ion ») et (calcium « corrigé » - calcium « calc-ion ») (mmol/L) en fonction du calcium ionisé (pH 7,40) (mmol/L). Calcium « corrigé » par les formules (0,020/40) et (0,025/40) : Ca « corrigé » (mmol/L) = Ca mesuré (mmol/L) + 0,020 (40 - albumine (g/L)). Ca « corrigé » (mmol/L) = Ca mesuré (mmol/L) + 0,025 (40 - albumine (g/L)).

tique ». Les auteurs établissent une corrélation entre calcium total (mg/dL) et albumine (g/dL) dont la pente 0,989, arrondie à 1, est reprise pour le coefficient appliqué à l'albumine dans la formule de correction. La valeur d'ajustement (4,0) a été fixée arbitrairement pour que la moyenne des calcémies des 200 patients, après correction, soit identique à la moyenne de l'intervalle de référence du laboratoire.

Par conversion des unités cette équation devient :

Ca corrigé (mmol/L) = Ca (mmol/L) - 1/40 albumine (g/L) + 1

puis Ca corrigé (mmol/L) = Ca (mmol/L) + 0,025 (40 - albumine (g/L)).

Simultanément, dans le même numéro du *Br J Med*, Berry *et al.* [9] proposent une formule dont le coefficient repose également sur une pente liant calcium (mg/dL) et albumine (g/dL) à 0,91, très proche de la précédente. L'ajustement se fait cette fois en référence à une valeur d'albuminémie moyenne ; albuminémie moyenne « normale » de 4,6 g/dL, non pas de la technique utilisée dans leur étude, mais celle rapportée par une autre équipe sur une population plus importante sans toutefois de précision sur l'éventuelle similitude ou différence des techniques utilisées !

Sous un autre angle, les physiologistes justifient l'usage de cette correction en l'absence de calcium ionisé par le fait que chaque gramme d'albumine transporte 0,020 à 0,025 mmol/L de calcium, mais soulignent la valeur « assez approximative » du résultat obtenu [2, 3].

En conclusion de leur travail, Payne *et al.* [6] précisent que leur formule de correction ne peut être utilisée si les qualités (précision et exactitude) et les valeurs de référence des techniques de dosage du calcium et de l'albumine du laboratoire diffèrent de celles qu'ils ont utilisées. Malgré tout, quelques mois plus tard, s'appuyant sur leurs participations à un programme de contrôle de qualité interlaboratoire avec des résultats de calcium et albumine concordant avec plus de 300 autres laboratoires, ils suggèrent que leur formule peut être utilisée par la majorité des laboratoires de leur pays [10].

Intuitivement, la confrontation systématique de l'albuminémie à la valeur constante de 40 g/L montre toute l'importance du dosage de l'albumine et de sa variabilité dans le résultat et l'intérêt de ces formules de correction.

Le dosage colorimétrique de l'albumine par le pourpre de bromocrésol est réputé donner des résultats proches des techniques d'immunoprécipitation [11, 12]. En revanche, la technique colorimétrique au vert de bromocrésol donne des résultats systématiquement plus élevés que les deux autres et manque de spécificité en réagissant avec les alpha 1 et alpha 2 globulines sériques [11-13].

Tout récemment, Labriola *et al.* [14] ont évalué l'impact des deux méthodes de dosage colorimétrique de l'albumine

sur la correction de la calcémie chez le patient hémodialysé. Le dosage par vert de bromocrésol (BCG) donne des valeurs en moyenne supérieures de 6,6 g/L par rapport au pourpre de bromocrésol (BCP). À partir de la formule (0,020/40) recommandée par les KDOQI, un tiers des 89 patients sera classé différemment (hypo-, normo-, hypercalcémie) selon la méthode de dosage de l'albumine utilisée. Une correction sur la base de l'albumine BCP (moyenne 31,2 g/L) conduit à des hypercalcémies non retrouvées avec l'albumine BCG (moyenne 37,8 g/L). L'albumine BCG amène plus d'hypocalcémie.

Nous avons également utilisé un dosage colorimétrique de l'albumine au vert de bromocrésol. L'automate utilisé (Modular Roche) est différent de celui de Payne *et al.* [6] (SMA Technicon). La composition du réactif, le volume d'échantillon, mais surtout la durée de la réaction et le temps choisi pour la prise de densité optique, en modifiant la spécificité de la réaction, ont une influence significative sur les résultats [13, 15, 16]. La confrontation entre l'intervalle de valeurs de notre population témoin (40,7 à 50,7) et l'intervalle de référence cité par Payne *et al.* [6] (37 à 47 g/L) objective cette variabilité à l'intérieur même de ce principe colorimétrique avec des valeurs plus élevées pour notre technique susceptibles de participer à la baisse de nos valeurs de calcium corrigé.

Outre la technique de dosage, la population sur laquelle est effectuée une étude peut moduler l'intérêt même de ces formules de correction. Chez le patient hémodialysé, pour Monfort *et al.* [17], la formule (0,020/40), avec le vert de bromocrésol, amène plus de normocalcémie et moins d'hypocalcémie que le calcium ionisé et l'usage de cette formule de correction du calcium conduit au même classement des patients que la simple mesure du calcium total. Dans ce contexte d'insuffisance rénale chronique, l'acidose mais aussi la concentration plus importante d'anions complexant le calcium, peuvent modifier la relation calcium corrigé et calcium ionisé [7]. Autre hypothèse, des valeurs d'albumine éventuellement proches de 40 g/L pourraient également participer à cette observation, soulignant encore l'intérêt de définir la population à laquelle on tente d'appliquer ces corrections.

Nous avons travaillé chez des patients non insuffisants rénaux mais notre groupe comprenait peu de valeurs d'albumine inférieures à 40 g/L et 24 % des patients présentaient une hypercalcémie contre 3 % dans le groupe de Payne *et al.* [6].

Pour Landenson *et al.* [18], l'algorithme de Payne a été élaboré sur une population présentant essentiellement des valeurs de calcium mais aussi d'albumine basses à normales. À l'issue d'une comparaison entre calcium ionisé et calcium corrigé sur quatre groupes de patients de statuts calciques différents, ils concluent que cette formule est

efficace pour la classification de patients similaires à la population de Payne *et al.* [6] mais qu'elle peut être pire qu'une absence correction pour les autres patients.

Finalement, si la formule de correction élaborée par Payne *et al.* [6] en 1973 reste largement utilisée, les recommandations de l'auteur concernant son usage, publiées en 1979 dans une lettre à l'éditeur [19], semblent avoir été oubliées :

- une correction est utile chez les patients dont le calcium libre est normal mais la calcémie totale est basse par hypoprotéïnémie ;

- la correction de la calcémie, justifiée en cas d'hypoalbuminémie, ne devrait pas être étendue aux autres situations, notamment lorsque l'albumine est augmentée.

Conclusion

La recommandation habituelle, de correction de la calcémie en fonction de l'albumine selon les deux formules classiques : Ca mesuré + 0,020 ou 0,025 (40 - albumine) doit être pondérée. Tout d'abord, l'impact de la variabilité intertechnique des dosages actuels de l'albumine sérique sur les résultats issus d'une même formule de correction ne doit pas être négligé.

D'autre part, nos résultats remettent en mémoire les recommandations de Payne et Walker selon lesquelles cette correction, utile pour réajuster une calcémie basse du fait d'une hypoalbuminémie, ne devrait pas être étendue aux autres situations, notamment lorsque l'albumine est augmentée [19].

De fait, avec les techniques de notre laboratoire, une comparaison au dosage du calcium ionisé (pH 7,40) montre que ces corrections conduisent à une sous-estimation croissante de la calcémie lorsque l'albumine dépasse 40 g/L et plus particulièrement au-delà de 44 g/L et sont susceptibles de masquer une hypercalcémie, la moitié des hypercalcémies (Ca ionisé (pH 7,40) > 1,29 mmol/L) de notre groupe de patients n'étant pas retrouvée.

Références

1. Vassault A. Calcium total et ionisé. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Biologie clinique. Paris : Elsevier, 2006 : 90-10-0260.
2. Houillier P, Nicolet Barousse L, Maruani G, Paillard M. Comment la calcémie est-elle maintenue stable ? *Revue du rhumatisme* 2003 ; 70 : 1054-61.

3. Houillier P, Paillard M. Désordres du métabolisme du calcium et du phosphate (en dehors de l'insuffisance rénale chronique). Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Néphrologie-Urologie. Paris : Elsevier, 2000, 18-034-F-10.

4. Cormier C. Anomalies du métabolisme phosphocalcique et osseux. *Feuillets de biologie* 2008 ; 49 : 19-27.

5. Garnerio P, Souberbielle JC. Exploration du métabolisme phosphocalcique. Cahiers de formation Bioforma n° 39 - les dosages biologiques dans l'ostéoporose - 2007 ; 40-1.

6. Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br J Med* 1973 ; 4 : 643-6.

7. 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* 2003 ; 61 : 393-9.

8. Thode J, Nistrup Holmegaard S, Transbol I, Fofh-Andersen N, Siggaard-Andersen O. Adjusted ionized calcium (at pH 7.4) and actual ionized calcium (at actual pH) in capillary blood compared for clinical evaluation of patients with disorders of calcium metabolism. *Clin Chem* 1990 ; 36 : 541-4.

9. Berry EM, Gupta MM, Turner SJ, Burns RR. Variation in plasma calcium with induced changes in plasma specific gravity, total protein and albumin. *Br J Med* 1973 ; 4 : 640-3.

10. Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR. Correction of plasma calcium measurements. *Br J Med* 1974 ; 1 : 393.

11. Pinnell AE, Northam BE. New automated dye-binding method for serum albumin determination with bromocresol purple. *Clin Chem* 1978 ; 24 : 80-6.

12. Duly EB, Grimason S, Grimason P, Barnes G, Trinick TR. Measurement of serum albumin by capillary zone electrophoresis, bromocresol green, bromocresol purple, and immunoassay methods. *J Clin Pathol* 2003 ; 56 : 780-1.

13. Dumas BT, Peters T. Origins of dye-binding methods for measuring serum albumin. *Clin Chem* 2009 ; 55 : 583-4.

14. Labriola L, Wallemacq P, Gulbis B, Jadoul M. The impact of the assay for measuring albumin on corrected (« adjusted ») calcium concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 1834-8.

15. Gustafsson JEC. Improved specificity of serum albumin determination and estimation of "acute phase reactants" by use of the bromocresol green reaction. *Clin Chem* 1976 ; 22 : 616-22.

16. Von Schenck H, Rebel K. Improved continuous-flow determination of albumin with bromocresol green. *Clin Chem* 1982 ; 28 : 1408-9.

17. Monfort M, Delanaye P, Chapelle JP, Cavalier E. 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. *Ann Biol Clin* 2008 ; 66 : 573-6.

18. Landenson JH, Lewis JW, Boyd JC. Failure of total calcium corrected for protein, albumin, and pH to correctly assess free calcium status. *J Clin Endocrinol Metab* 1978 ; 46 : 986-93.

19. Payne RB, Walker BE. Serum-calcium. *Lancet* 1979 ; 1 : 1248.