

Calcium

Le calcium est le cinquième élément inorganique en abondance dans l'organisme, représentant environ 1 300 g pour un individu de 70 kg. L'os est appelé la « banque du calcium » de l'organisme car il représente 99 % du calcium total, principalement sous forme d'hydroxyapatite. Donc, toute perturbation du métabolisme phosphocalcique aura des répercussions osseuses.

En dehors de l'ossification, le calcium joue un rôle extrêmement important dans la conduction neuromusculaire, la coagulation, la perméabilité des membranes cellulaires, l'activation de certaines enzymes et l'action de nombreuses hormones.

Le calcium est particulièrement abondant dans les laitages et certaines eaux minérales à différentes concentrations (1 l de Volvic contient 10 mg, 1 l d'eau du robinet en contient de 70 à 120 mg et 1 l de Contrexéville ou Hépar, 500 mg).

L'apport journalier recommandé est le suivant :

- enfants, nourrissons : 1 mg/m²/j ;
- adolescents, grossesse, allaitement : 1 500 mg/j ;
- adultes : 600 mg/j.

Environ 50 % du calcium intestinal sont absorbés au niveau du duodénum et du jéjunum, après dissolution des sels de calcium par l'acidité gastrique. Cette dissolution peut être diminuée par certains facteurs alimentaires : pH alcalin du bol alimentaire, phytates et oxalates, haute teneur en graisse des aliments, formant des savons insolubles.

L'absorption est due essentiellement à un processus actif dépendant du calcitriol, par l'intermédiaire d'une protéine spécifique ou CBP. Une absorption passive existe, dépendant du gradient de concentration du calcium ionisé entre le plasma et la lumière digestive.

Les pertes en calcium sont essentiellement fécales et dépendent de l'apport alimentaire. Les pertes urinaires varient entre 2,5 et 8 mmol/24 h, soit 0,1 mmol/kg/j en moyenne.

Chez le sujet normal, l'excrétion urinaire du calcium est égale à l'absorption intestinale : 60 % du calcium plasmatique sont filtrés par le glomérule, puis réabsorbés à 98 % essentiellement au niveau du tube proximal (lié à l'eau et au sodium). Le tube distal, sous l'influence régulatrice de la parathormone (PTH), n'intervient que pour 15 % dans la réabsorption du calcium.

Dans le sang, le calcium est réparti en trois fractions distinctes :

- une forme libre ou calcium ionisé, qui représente 50 % du calcium total circulant, soit 1,2 mmol/l ; c'est la seule forme biologiquement active ;
- une forme complexée à des anions (bicarbonates, lactates, citrates, phosphates, oxalates, acides gras, acétates...) qui représente 10 % du calcium total circulant ; ces deux formes, libre et complexée aux anions, sont ultrafiltrables ;
- une forme liée aux protéines (albumine, globulines) qui représente 40 % du calcium, soit 1 mmol/l. Les variations du calcium lié aux protéines peuvent affecter la calcémie totale, la fraction physiologiquement active demeurant inchangée.

Le degré d'ionisation et de liaison aux protéines du calcium dépend également du pH du milieu, et à un moindre degré aussi des autres électrolytes plasmatiques. Les variations intra- et interindividuelles de la calcémie (2,25 à 2,65 mmol/l) sont comprises dans une fourchette étroite résultant d'une régulation précise. Les trois acteurs principaux de cette régulation sont la parathormone (PTH), le calcitriol ou 1,25-dihydroxyvitamine D et la calcitonine. Les deux premiers sont des épargnants calciques qui tendent à augmenter la calcémie, alors que la calcitonine est hypocalcémiant.

Ces régulateurs interviennent par l'intermédiaire de trois récepteurs principaux, l'os, le rein et l'intestin :

- la parathormone (hypercalcémiant, hypophosphorémiant) favorise indirectement l'absorption intestinale du calcium par augmentation de la synthèse rénale du calcitriol. Elle stimule la résorption osseuse en synergie avec le calcitriol, augmente la réabsorption tubulaire distale du calcium (en augmentant la synthèse de calcitriol) et inhibe la réabsorption tubulaire proximale du phosphore inorganique ;
- le calcitriol, en synergie avec la PTH, stimule la résorption osseuse du calcium, favorise directement l'absorption intestinale active du calcium et du phosphore, augmente la réabsorption du calcium et diminue celle du phosphore ;
- la calcitonine inhibe la résorption osseuse ostéoclastique.

La détermination du calcium sérique ou urinaire est couramment effectuée par différentes techniques colorimétriques, sujettes à des interférences (bilirubine, hémolyse, turbidimétrie, agents chélateurs...). La méthode la plus reproductible est la spectrométrie d'absorption atomique.

Calcémie

— Calcium sérique total

Les valeurs usuelles sont les suivantes : 2,25 à 2,65 mmol/l (90 à 106 mg/l). La calcémie doit être mesurée le matin à jeun.

La calcémie subit des variations nyctémérales négligeables chez un sujet à jeun. En revanche, en postprandial, la calcémie augmente de 0,08 mmol/l en moyenne. Chez les sujets alités, la calcémie est de 0,1 à 0,3 mmol/l plus basse qu'en ambulatoire. L'exercice musculaire, la stase veineuse peuvent, par hémococoncentration, augmenter la calcémie de 0,32 mmol/l.

La calcémie varie physiologiquement :

- avec l'âge : la calcémie est plus élevée chez le nouveau-né, légèrement plus faible lors de la puberté ;
- avec la grossesse : la diminution de l'albuminémie fait baisser la calcémie ;
- avec les protéines : toute modification de l'albumine ou des globulines peut modifier la calcémie. Toute hypoalbuminémie diminue la concentration de calcium sérique d'environ 8 mg/l ou 0,2 mmol/l pour chaque réduction de 10 g/l de l'albumine sérique, sans retentissement sur le calcium ionisé. Il faut soit calculer une calcémie corrigée avec le dosage de l'albumine, soit doser le calcium ionisé.

Ca corrigée (mg/l) =

Ca total (mg/l) - (0,689 × protidémie [g/l]) + 50,6

Ca corrigée (mmol/l) =

Ca total (mmol/l) - (0,0172 × protidémie [g/l]) + 1,26

Ca corrigée (mg/l) =

Ca total (mg/l) - (0,989 × albuminémie [g/l]) + 40

Ca corrigée (mmol/l) =

Ca total (mmol/l) - (0,025 × albuminémie [g/l]) + 1

(Une hypocalcémie à 2,15 mmol/l associée à une albuminémie à 34 g/l devient une calcémie normale à 2,3 mmol/l.)

Les formules de correction de la calcémie totale ignorant l'influence du pH sur la liaison Ca-albumine, il est préférable de doser le calcium ionisé.

— Calcium ionisé

La détermination du calcium ionisé par méthode électrochimique avec des électrodes spécifiques est techniquement bien maîtrisée (tant au niveau de la membrane poreuse que du liquide échangeur apolaire). Le pH sérique du patient doit être mesuré simultanément afin de corriger ou d'interpréter le calcium ionisé par rapport au pH physiologique de $7,4 \pm 0,2$. Il y a en effet une compétition entre les ions calcium et les ions

H⁺ vis-à-vis des protéines et principalement des groupes carboxylés de la molécule d'albumine. C'est ainsi que l'acidose augmente et que l'alcalose diminue la fraction ionisée du calcium (pour chaque diminution de 0,1 du pH, le calcium ionisé augmente d'environ 0,05 mmol/l). De même, la force ionique du plasma intervient lors du dosage et le calcium ionisé peut être diminué lors d'hyponatrémie ou d'hyperphosphorémie sévère. De ce fait, les conditions préanalytiques pour ce dosage sont difficiles. Dans l'absolu, il devrait être réalisé au chevet du malade :

- prélèvement effectué le matin à jeun, chez un sujet placé en décubitus, sans garrot, à distance d'un exercice musculaire (une hyperventilation aiguë entraîne une alcalose respiratoire qui diminue le calcium ionisé) : le prélèvement, capillaire, veineux ou artériel, doit être effectué sans anticoagulant à +4 °C pour éviter la glycolyse, en conservant les conditions d'anaérobiose (la perte de CO₂ se traduisant par une augmentation du pH et donc une diminution du calcium ionisé). L'utilisation de tube avec gel séparateur permet une centrifugation puis une congélation sans décantation ;
- le dosage est réalisé dans les 15 minutes sur sang total, ou sur sérum, conservé à -20 °C ;
- le dosage du calcium ionisé est plus délicat que celui du calcium total. Reflétant le calcium actif, il est cependant indispensable en réanimation et en néonatalogie. Les manifestations cliniques d'hypo- ou d'hypercalcémie sont fonction de l'ampleur de l'anomalie, mais surtout de sa rapidité d'apparition ;
- les valeurs usuelles sont : 1,17 à 1,3 mmol/l (47 à 52 mg/l). Elles sont encore plus étroites que celles du calcium total.

L'hypercalcémie est définie par une calcémie supérieure à 2,75 mmol/l (110 mg/l) ou par une calcémie ionisée supérieure à 1,32 mmol/l.

Elle se manifeste par des signes généraux : asthénie, anorexie, confusion ; des signes digestifs : nausées, vomissements ; des signes neurologiques : hypotonie, diminution des réflexes ostéotendineux (les crises convulsives sont rares) ; des atteintes rénales : fonctionnelles, réversibles ; ou des altérations organiques irréversibles, et des signes cardiovasculaires qui engagent le pronostic vital (tachycardie, troubles du rythme...).

La déshydratation peut également entraîner une pseudo-hypercalcémie par diminution des volumes extra-cellulaires (tableau 2).

L'hypocalcémie est définie par une calcémie inférieure à 2,1 mmol/l (80 mg/l) ou une calcémie ionisée inférieure à 1,16 mmol/l (46 mg/l).

Tableau 2

Principales causes d'hypercalcémies	Fréquence
Cancers avec métastases osseuses, lymphomes*, leucémies : l'hypercalcémie est un élément péjoratif de l'évolution de la maladie	50 %
Cancers solides sans métastases osseuses : hypercalcémie humorale maligne Elle s'accompagne de la sécrétion par la tumeur de PTH-RP à l'origine de l'hypercalcémie, souvent importante et d'installation rapide	10 %
Hyperparathyroïdies primaires : un tiers des hyperparathyroïdies primaires sont actuellement de découverte fortuite et asymptomatiques	25 %
<i>Autres causes</i> : hyperparathyroïdie secondaire, hyperthyroïdie, intoxication à la vitamine D, sarcoïdose, tuberculose, médicaments : vitamine A, lithium, diurétiques thiazidiques, carbonate de calcium, intoxication à la théophylline, syndrome de Burnett : intoxication par le lait et les alcalins, rhabdomyolyse (lors de la reprise de la diurèse), immobilisation prolongée <i>Causes exceptionnelles</i> : maladie de Paget, hypercalcémie familiale avec hypocalciurie, phéochromocytome sans syndrome de Sipple, acromégalie, maladie d'Addison, insuffisance hépatique chronique associée	15 %

* Très rares : activité 1 α -hydroxylase des lymphocytes tumoraux.

Elle se manifeste par des signes neuromusculaires : tétanie, paresthésie, crampes, épilepsie ; et des signes apparaissant lors de déficits chroniques : cataracte, retard mental et hypoplasie dentaire chez le nourrisson.

L'exploration et la classification des hypocalcémies nécessitent un certain nombre de dosages biologiques systématiques : PTH intacte plasmatique, magnésium sérique, AMP cyclique néphrogénique et vitamine D 25 (OH) D et 1,25 (OH) ₂D.

Ainsi, les hypocalcémies peuvent être :

- accompagnées d'une augmentation de sécrétion de PTH (hyperparathyroïdie secondaire), elle-même secondaire à une diminution des entrées du calcium qui peut être due soit à une carence en vitamine D, soit à une accréation osseuse élevée, soit à une fuite primitive rénale du calcium ;
- d'origine parathyroïdienne, par défaut de sécrétion de la PTH ou altération de ses récepteurs (hypoparathyroïdie primaire ou secondaire à une thyroïdectomie étendue, pseudo-hypoparathyroïdie).

Par ailleurs, une hypomagnésémie très sévère (0,4 mmol/l) peut s'accompagner d'une hypocalcémie.

Calcium urinaire


Le dosage du calcium urinaire est réalisé par spectrométrie d'absorption atomique après acidification des urines. L'élimination du calcium étant soumise à un rythme circadien, le dosage doit se faire sur les urines de 24 heures, de préférence après une restriction calcique


modérée de 3 à 5 jours et sur des dosages répétés 3 jours de suite.

Des tests plus spécifiques – tests de Nordin sur les urines du matin recueillies pendant 2 heures, ou test de Pak avec jeûne et épreuve de charge calcique – peuvent être utilisés d'emblée ou pour explorer une anomalie de la calciurie et, d'une manière générale, toute anomalie du métabolisme phosphocalcique.

Les valeurs usuelles correspondent chez l'adulte à une élimination urinaire de 0,1 mmol/kg/j environ, soit 2,5 à 8 mmol/24 h (100 à 320 mg/24 h). L'hypocalciurie accompagne en général une hypocalcémie.

L'hypercalciurie peut être due à une hypercalcémie, ou accompagner une calcémie normale (hyperparathyroïdie, acidose tubulaire...). Dans les autres cas, l'hypercalciurie normocalcémique est dite idiopathique et doit faire l'objet d'explorations complémentaires (test de Pak), à la recherche d'une étiologie : hyperabsorption intestinale, défaut de réabsorption rénale, résorption osseuse accrue. L'hypercalciurie idiopathique est présente chez 50 à 70 % des sujets atteints de lithiase calcique récidivante et doit faire l'objet de traitements appropriés.

 AMP cyclique, Calcitonine, Magnésium, Phosphore, PTH, Test de Nordin, Vitamine D

 Hannedouche T.
Hypocalcémies. Mise à jour 4 mai 2000.
Disponible sur : http://www.nephrohus.org/3_cycle_folder/Ca_hypocalcemies.html
Houillier P.
Hypercalcémie (avec le traitement).
Rev Prat 2002 ; 52 : 1473-1480.