

Que faire de l'hypophosphatémie?

Drs STIJN BEX^a, FRÉDÉRIC MOLLARD^a et JÉRÔME STIRNEMANN^a

Rev Med Suisse 2019; 15: 1871-5

Le phosphate a un rôle physiologique essentiel dans l'organisme humain, il est ubiquitaire, tant en intracellulaire qu'en extracellulaire. La phosphatémie ne représente qu'une faible proportion du contenu corporel total de phosphate, mais joue un rôle important dans les échanges entre les différents compartiments de l'organisme. L'hypophosphatémie est fréquente chez les patients hospitalisés, en particulier aux soins intensifs. Des manifestations respiratoires, cardiologiques, neuromusculaires et hématologiques peuvent y être associées, pouvant même être à l'origine d'une surmortalité si elle est sévère. A ce jour, il n'existe pas d'évidence du bénéfice de corriger l'hypophosphatémie. Les recommandations pour la correction d'une hypophosphatémie varient et sont basées sur des évidences faibles.

Diagnosis and treatment of hypophosphatemia

Phosphate is widely spread in the human body, filling many roles across various tissues, both in the intra- and extracellular space. Serum phosphorus makes up only a slight fraction of the total body stocks but acts as an exchange between the different compartments. Hypophosphatemia is commonly found among hospitalized patients, especially those in an intensive care unit. Clinical manifestations associated with hypophosphatemia are mainly respiratory, neuromuscular, cardiac and hematologic, all of which are more common in the presence of severe hypophosphatemia. Interventional evidence on the benefit of correcting hypophosphatemia is lacking. Currently available recommendations vary and are based on weak evidence.

INTRODUCTION

Le phosphate est un ion polyatomique (ou ion moléculaire) composé de phosphore et de 4 atomes d'oxygène. Après l'hydrogène, l'oxygène, le carbone et l'azote, le phosphore est le cinquième élément le plus fréquent sur terre. Sa capacité à former jusqu'à 3 liaisons ioniques est d'une grande valeur biologique sur le plan fonctionnel et structurel.

En médecine, le phosphate fait partie des électrolytes régulièrement dosés dans le sang. On distingue l'hypophosphatémie modérée (entre 0,32 et 0,80 mmol/l) de l'hypophosphatémie sévère (< 0,32 mmol/l). Chez les patients hospitalisés, la prévalence de l'hypophosphatémie modérée est de 2 à 3% et celle de l'hypophosphatémie sévère de 0,2 à 0,4%. Dans les services de soins intensifs, ces chiffres s'élèvent à 65-80% et 6% respectivement.¹ A ce jour, il n'existe pas de recommandation claire concernant la prise en charge, mais la surmortalité des patients présentant une hypophosphatémie sévère rend logique la supplémentation. Une grande variabilité existe

dans la fréquence du suivi biologique et du seuil de traitement au sein des différentes unités de soins intensifs, comme le démontre une étude néerlandaise.² Cet article a pour but de revoir les causes et conséquences de l'hypophosphatémie, ainsi que l'évidence en faveur d'un traitement et de formuler des propositions de suivi et de traitement.

PHYSIOLOGIE

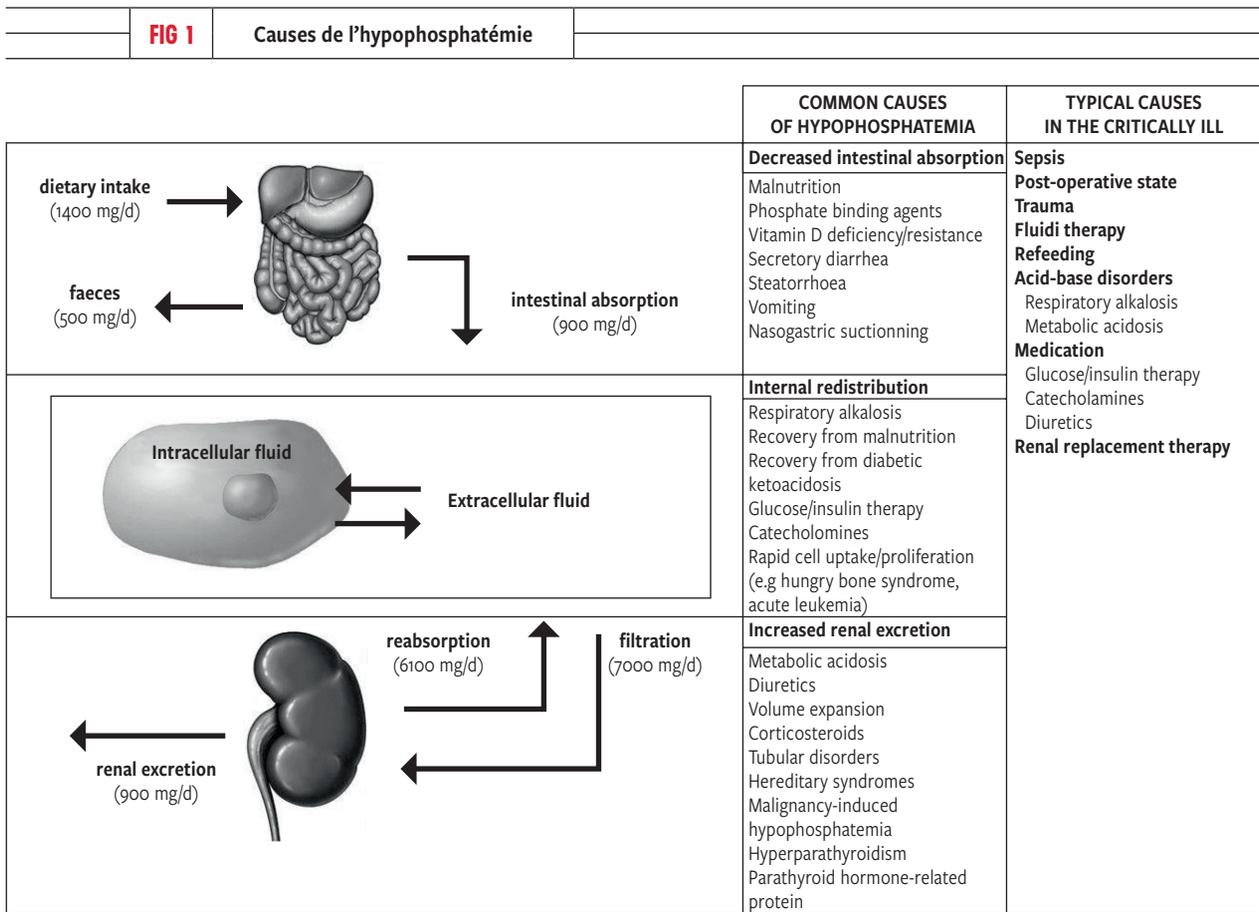
Le contenu corporel de phosphate est de 700 g chez l'adulte. L'os et les dents représentent le réservoir principal, avec 85% du phosphate corporel stocké sous forme de cristaux de phosphate de calcium. Le reste se trouve dans les tissus mous et le milieu extracellulaire, structurellement dans des phospholipides membranaires, des nucléotides et acides nucléiques.³ La fraction de phosphate inorganique est très faible (moins de 0,1%), mais joue un rôle important de transfert entre les différents compartiments. En sus de son rôle structurel, le phosphate contribue à l'équilibre acido-basique comme tampon, permet un stockage et un transfert d'énergie et module la fonction des protéines par phosphorylation.⁴

L'homéostasie du phosphate est maintenue par l'absorption digestive, l'excrétion rénale et l'équilibre entre le phosphate extracellulaire et le stock osseux ou intracellulaire. Entre 55 et 70% du phosphate apporté par l'alimentation est absorbé au niveau intestinal, par voie cellulaire ou paracellulaire. L'absorption cellulaire se fait grâce à des cotransporteurs sodium-phosphate (NPT) de type 2b, dont l'expression est stimulée par un régime pauvre en phosphate et par la 1,25(OH)₂ vitamine D₃. Au niveau rénal, 80 à 90% du phosphate filtré par les glomérules est réabsorbé dans le tubule proximal grâce à des NPT de type 2a, 2c et 3, sujets également à régulation. Le *fibroblast growth factor 23* (FGF23), produit par les ostéocytes et ostéoblastes ainsi que l'hormone parathyroïdienne (PTH) réduisent l'expression de NPT2a au niveau rénal, diminuant ainsi le taux sérique de phosphate.⁵ En plus de ces régulateurs classiques du métabolisme phosphocalcique, la réabsorption rénale de phosphate est stimulée par les glucocorticoïdes, le monoxyde d'azote et le peptide natriurétique atrial; elle est réduite par l'hormone de croissance. L'alcalose respiratoire et l'insuline induisent une redistribution de phosphate du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire. Finalement, il est important de noter que le taux de phosphate sérique montre un rythme circadien, avec une variation jusqu'à 40% entre le pic de concentration de minuit à 4h et les taux minimaux entre 9-11 heures du matin.⁶

CAUSES DE L'HYPOPHOSPHATÉMIE (figure 1)

La baisse du taux de phosphate sérique peut être induite par trois mécanismes: une diminution de l'absorption intestinale,

^aService de médecine interne générale, HUG, 1211 Genève 14
stijn.bex@hcuge.ch | frederic.mollard@hcuge.ch
jerome.stirnemann@hcuge.ch



(Tirée de Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, et al. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. Crit Care 2010; www.biomedcentral.com/about/policies/reprints-and-permissions).

un transfert du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire et une excrétion accrue au niveau rénal (tableau 1).^{1,3}

L'hypophosphatémie aiguë est le plus fréquemment causée par un transfert du phosphate extracellulaire vers le milieu intracellulaire. Plusieurs mécanismes physiologiques peuvent être à la base de ce phénomène.

L'administration d'insuline, en particulier lors du traitement d'une acidocétose, peut ainsi mener à une hypophosphatémie, l'absorption cellulaire de glucose étant accompagnée de phosphate. Dans le syndrome de renutrition inapproprié, une phase prolongée de faibles apports alimentaires est suivie par un état anabolique causant un transfert de phosphate vers le milieu intracellulaire. Ce syndrome a été décrit initialement chez les prisonniers de la Seconde Guerre mondiale, mais peut également survenir chez les patients dénutris, éthyliques chroniques ou souffrant d'anorexie mentale. L'alcalose respiratoire est une autre cause classique de transfert intracellulaire de phosphate. L'augmentation du pH intracellulaire stimule la cascade enzymatique de la glycolyse, plus particulièrement la phosphofruktokinase. Ceci mène à une production de sucres phosphorylés, et donc à un flux de phosphate vers l'intracellulaire.¹

Le régime alimentaire normal étant très riche en phosphate, une diminution de l'apport oral n'aboutit en général pas à une

hypophosphatémie.^{3,7} Néanmoins, les vomissements, les diarrhées, l'aspiration gastrique et l'hypovitaminose D sont des facteurs favorisants fréquemment retrouvés chez le patient hospitalisé.

L'excrétion rénale de phosphate est stimulée par deux hormones: le FGF-23 et la PTH. L'hyperparathyroïdie primaire ou secondaire à une hypocalcémie, diminue la réabsorption tubulaire de phosphate et favorise donc l'hypophosphatémie.

Dans l'insuffisance rénale chronique, le taux de FGF-23 augmente parallèlement à la diminution du débit de filtration glomérulaire. Après une transplantation rénale, le taux de FGF-23 reste élevé pendant plusieurs mois malgré l'augmentation de la filtration glomérulaire, induisant une baisse du taux sérique de phosphate.⁶ Le syndrome de Fanconi est une cause rare de perte rénale de phosphate. Cette tubulopathie proximale qui mène à un déficit de résorption de phosphate, glucose, bicarbonate, acides aminés et urate.⁸ L'origine peut être congénitale ou secondaire, le plus souvent à un myélome multiple ou à une intoxication médicamenteuse ou aux métaux lourds.

A noter qu'une fraction d'excrétion urinaire de phosphate de plus de 5% est indicative d'une cause rénale ($FEPO_4 = [PO_4 \text{ urinaire} \times \text{Créatinine sérique}] / [PO_4 \text{ sérique} \times \text{Créatinine urinaire}] \times 100$).

TABLEAU 1	Causes de l'hypophosphatémie
Absorption intestinale diminuée	
<ul style="list-style-type: none"> • Malnutrition sévère • Chélateurs du phosphate • Antiacides contenant de l'aluminium, du magnésium ou du calcium (p.ex. magaldrate) • Carence ou résistance à la vitamine D • Diarrhées sécrétoires • Stéatorrhée • Vomissements / aspiration gastrique 	
Redistribution	
<ul style="list-style-type: none"> • Alcalose respiratoire • Syndrome de renutrition inapproprié • Traitement d'une acidocétose diabétique • Hormonale: insuline, catécholamines, stéroïdes • Prolifération/absorption cellulaire rapide: leucémie aiguë, hungry bone syndrome 	
Perte rénale	
<ul style="list-style-type: none"> • Post-transplantation rénale • Syndrome de Fanconi • Hyperparathyroïdie • Diurétiques • Acidose métabolique • Expansion volémique • Carence en vitamine D • Génétique: hypophosphatémie liée à l'X, rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant 	
Autres	
<ul style="list-style-type: none"> • Brûlures • Sepsis • Etat postopératoire/trauma 	

CONSÉQUENCES CLINIQUES

Bien que l'hypophosphatémie soit souvent asymptomatique si elle reste légère, des tableaux cliniques graves ont été décrits quand elle devient sévère. Le **tableau 2** résume les associations cliniques principales qui sont majoritairement dérivées de rapports de cas. La responsabilité de l'hypophosphatémie dans les manifestations cliniques est rarement prouvée et les potentiels mécanismes physiopathologiques ne sont pas toujours élucidés. Une hypothèse souvent évoquée est celle des troubles du métabolisme énergétique causés par une diminution de la production d'adénosine triphosphate (ATP), mais elle n'est soutenue que par une étude animale.⁹

Conséquences respiratoires

Plusieurs études suggèrent l'existence d'une association entre l'hypophosphatémie et une dysfonction de la musculature respiratoire.^{10,11} Une étude observationnelle aux soins intensifs suggère un lien entre une hypophosphatémie et le taux d'échec d'extubation à 48 heures.¹² Une analyse multivariée dans une autre étude observationnelle n'a toutefois pas retenu d'association indépendante significative entre ces deux événements.¹³ Notons finalement que l'hypophosphatémie est associée à une baisse du taux de l'acide 2,3-biphosphoglycérique (2,3-BPG). Cette molécule entraîne une déviation de la courbe de dissociation d'oxygène vers la droite, une diminution de sa concentration mène donc à une diminution de la libération périphérique d'oxygène.¹⁴

TABLEAU 2	Manifestations cliniques de l'hypophosphatémie
Respiratoires	
<ul style="list-style-type: none"> • Défaillance respiratoire • Echec d'extubation 	
Cardiovasculaires	
<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de la contractilité cardiaque • Arythmies: extrasystoles et tachycardie ventriculaire et supraventriculaire, fibrillation auriculaire • Décompensation cardiaque aiguë • Utilisation augmentée des inotropes positifs • Arrêt cardiaque 	
Neuromusculaires	
<ul style="list-style-type: none"> • Rhabdomyolyse • Parésie des muscles squelettiques • Myélinolyse centropontique 	
Hématologiques	
<ul style="list-style-type: none"> • Hémolyse • Dysfonction leucocytaire 	
Endocrinienne	
<ul style="list-style-type: none"> • Résistance à l'insuline 	

Conséquences cardiovasculaires

Plusieurs petites études de cohorte et rétrospectives suggèrent une association entre hypophosphatémie et arythmie. Une altération de la fonction cardiaque qui régresse après correction de l'hypophosphatémie a été décrite dans plusieurs études. Après une chirurgie cardiaque, l'hypophosphatémie est associée à une utilisation augmentée de médicaments inotropes positifs. L'association avec la décompensation cardiaque aiguë et l'arrêt cardiaque est anecdotique.^{1,15}

Association avec la mortalité

Plusieurs études parlent en faveur d'une association entre hypophosphatémie et augmentation de la mortalité. Cet effet est surtout prononcé chez les patients septiques aux soins intensifs.^{1,16} Dans une étude, l'association entre l'hypophosphatémie et la mortalité n'était plus présente après une analyse de régression multivariée corrigeant pour les autres facteurs de risque de mortalité.¹⁷ Ceci suggère qu'il s'agit d'un marqueur de sévérité plutôt que d'un facteur de risque indépendant.

TRAITEMENT

L'évidence en faveur du traitement de l'hypophosphatémie est faible. De petites séries de patients ont montré une amélioration des mesures de la contractilité cardiaque ou de la musculature respiratoire à la suite de la correction d'une hypophosphatémie.^{11,18,19} Jusqu'à présent, aucune étude n'a pu démontrer un effet sur la morbidité ni sur la mortalité, même si la correction des perturbations profondes semble bénéfique.²⁰

En l'absence de recommandation validée, il paraît raisonnable de rechercher une hypophosphatémie uniquement en présence de facteurs de risque (**tableau 1**) chez le patient hospitalisé hors soins intensifs. Vu que les patients critiques

TABLEAU 3		Formulations disponibles en Suisse	
Forme	Nom	Forme	Contenu en phosphate
Orale	Phoscap	NaH ₂ PO ₄	1 comprimé: 288 mg = 3 mmol
	Phosphate Sandoz	NaH ₂ PO ₄	1 comprimé: 1,53 g = 16,1 mmol
	Sirop de Joulie HUG	NaH ₂ PO ₄	1 ml: 83,9 mg = 0,9 mmol
Intraveineuse	Phosphate de sodium	NaH ₂ PO ₄	1 flacon de 50 ml: 7,8 g = 50 mmol
	Phosphate de potassium	KH ₂ PO ₄	1 flacon de 50 ml: 1,36 g = 10 mmol

TABLEAU 4		Proposition de prise en charge de l'hypophosphatémie	
	Asymptomatique	Symptomatique	
Modérée (0,32-0,80 mmol/l)	Pas de substitution ou 80-110 mmol/l PO divisés en 3 doses	0,4 mmol/kg IV	
Sévère (< 0,32 mmol/l)	0,6 mmol/kg IV	0,6 mmol/kg IV	

présentent souvent plusieurs facteurs de risque, un dépistage de l'hypophosphatémie plus systématique semble prudent, avec un suivi une fois par 24-48 heures ensuite.

La découverte d'une hypophosphatémie modérée ne nécessite pas systématiquement de traitement substitutif. Ceci est notamment le cas si le mécanisme en cause est uniquement un transfert, sans déplétion concomitante. La correction d'une acidocétose diabétique en est un excellent exemple. Dans un contexte de perte digestive ou rénale, le traitement substitutif apparaît cependant indiqué. L'hypophosphatémie sévère ou symptomatique doit logiquement être substituée dès le diagnostic.

La supplémentation peut se faire par voie orale comme intraveineuse (tableau 3). La voie orale est généralement préférable, car elle est facile, sûre et efficace. Il est important de noter que la vitamine D est nécessaire à l'absorption intestinale du phosphate et que l'on doit envisager une substitution en cas de carence associée. L'indication au traitement intraveineux est l'hypophosphatémie sévère ou symptomatique.

Le traitement intraveineux est généralement sûr si la vitesse d'administration maximale de 20 mmol/h est respectée; les possibles effets secondaires d'un traitement intraveineux incluent une hypocalcémie par précipitation, une hypotension et une insuffisance rénale aiguë. Le tableau 4 propose une prise en charge simplifiée basée sur la revue de Geerse et coll.¹ Le déficit en phosphate et par conséquent la dose totale nécessaire sont difficiles à déterminer et nous proposons donc de poursuivre le traitement quotidiennement jusqu'à correction.

CONCLUSION

Le phosphate est un électrolyte très répandu dans le corps humain, avec une grande variété de fonctions physiologiques. L'hypophosphatémie est surtout étudiée dans le contexte des soins intensifs, où l'on retrouve souvent, chez le même patient, l'association de plusieurs mécanismes étiologiques et facteurs favorisants. Les potentielles répercussions cliniques principales portent sur la musculature cardiaque et squelettique, y compris respiratoire. La recherche et le traitement systématique de ce déficit sont à recommander surtout dans un milieu de soins intensifs, mais aussi en cas de facteurs de risque importants. Si la prise orale est possible, une substitution intraveineuse n'est nécessaire que si l'hypophosphatémie est sévère ou symptomatique.

Conflit d'intérêts: Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'hypophosphatémie est fréquente, surtout aux soins intensifs. La présentation clinique est aspécifique
- En dehors des soins intensifs, l'hypophosphatémie ne devrait probablement être recherchée qu'en cas d'indication spécifique basée sur la présence de facteurs de risque (tableau 1)
- L'hypophosphatémie devrait probablement être recherchée chez tous les patients aux soins intensifs
- Même si le bénéfice clinique d'un traitement n'est pas clairement établi, si un traitement est nécessaire, la voie orale est à favoriser. L'indication à un traitement intraveineux est l'hypophosphatémie sévère ou symptomatique (tableau 4)

1 *Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, et al. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. Crit Care 2010;14:R147.

2 Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, et al. Approach to hypophosphatemia in intensive care units - a nationwide survey. Neth J Med 2012;70:425-30.

3 *Amanzadeh J, Reilly RF. Hypophosphatemia: An evidence-based approach to its clinical consequences and management. Nat Clin Pract Nephrol 2006;2:136-48.

4 Phosphorus. In: Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington

(DC): National Academies Press (US); 1997. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK109813/

5 Fukumoto S. Phosphate metabolism and vitamin D. Bonekey Rep 2014;3:497. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24605214

6 Padelli M, Leven C, Sakka M, et al. Causes, conséquences et traitement de l'hypophosphorémie: une revue systématique de la littérature. Press Med 2017;46:987-999.

7 Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Medication-induced hypophosphatemia: a review. QJM 2010;103:449-59. Disponible sur : https://academic.oup.com/qjmed/article-lookup/doi/10.1093/qjmed/hcq039

8 Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: An update on its etiology and treatment. Am J Med 2005;118:1094-101.

9 Pesta DH, Tsirigotis DN, Befroy DE, et al. Hypophosphatemia promotes lower rates of muscle ATP synthesis. FASEB J 2016;30:3378-87. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27338702

10 Aubier M, Murciano D, Lecocguic Y, et al. Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. N Engl J Med 1985;313:420-4. Disponible sur : www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198508153130705

11 Gravelyn TR, Brophy N, Siegert C, et al. Hypophosphatemia-associated respiratory muscle weakness in a general inpatient

population. Am J Med 1988;84:870-6.

12 Alsumrain MH, Jawad SA, Imran NB, et al. Association of hypophosphatemia with failure-to-wean from mechanical ventilation. Ann Clin Lab Sci 2010;40:144-8. Disponible sur : www.anclinlabsci.org/content/40/2/144.abstract

13 *Federspiel CK, Itenov TS, Thormar K, et al. Hypophosphatemia and duration of respiratory failure and mortality in critically ill patients. Acta Anaesthesiol Scand 2018;62:1098-104. Disponible : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aas.13136

14 Larsen VH, Waldau T, Gravesen H, et al. Erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate depletion associated with hypophosphatemia detected by routine arterial blood

gas analysis. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1996;224:83-7. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8865422
15 Ariyoshi N, Nogi M, Ando A, et al. Cardiovascular consequences of hypophosphatemia. Panminerva Med 2017;59:230-40. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28497938
16 Shor R, Halabe A, Rishver S, et al. Severe hypophosphatemia in sepsis as a

mortality predictor. Ann Clin Lab Sci 2006;36:67-72.
17 Suzuki S, Egi M, Schneider AG, et al. Hypophosphatemia in critically ill patients. J Crit Care 2013;28:536.e9-19.
18 O'Connor LR, Wheeler WS, Bethune JE. Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man. N Engl J Med 2010;297:901-3. Disponible sur : www.nejm.org/doi/full/10.1056/

NEJM197710272971702?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed
19 Zazzo JF, Troché G, Ruel P, et al. High incidence of hypophosphatemia in surgical intensive care patients: efficacy of phosphorus therapy on myocardial function. Intensive Care Med 1995;21:826-31.
20 Durocher A, Fourrier F, Chopin C, et al.

Intérêt du dosage des oligo-éléments au cours des septicémies, corrélations cliniques, valeur pronostique. Anest Analg Réan 1978;36:427-34.

* à lire
** à lire absolument

Les meilleurs pronostics pour votre carrière.

De la fin des études à la retraite : grâce à l'Assurance des Médecins Suisses, les médecins bénéficient des meilleures solutions de prévoyance et d'une couverture du risque optimale à chaque étape de leur vie. Faites le check-up épargne : va-cooperative.ch



Couverture du risque



Prévoyance

Assurance des Médecins Suisses
société coopérative
Une prévoyance sûre.
Depuis 1926.

Partenaire de
les **Assureurs-médecins**
complet, sans souci, assuré