

Hypophosphatémie après perfusion de fer: pouvons-nous encore l'ignorer?

Dr STEFANO SCARDIA^a, Pr OLIVIER BONNY^b et Dr LUCIE FAVRE^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 592-5

La survenue d'une hypophosphatémie après une perfusion de fer est connue de longue date mais n'a que depuis peu suscité des inquiétudes cliniques. L'élucidation des mécanismes physiologiques à l'origine de cet effet indésirable, impliquant le facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23), et les rapports de cas toujours plus nombreux quant aux conséquences potentiellement graves sur le métabolisme osseux ont récemment soulevé des préoccupations probablement justifiées. Dans cet article, nous résumons les mécanismes de régulation du phosphate et la manière dont le fer par voie intraveineuse peut induire un déficit en phosphate, ainsi que les précautions et traitements à mettre en œuvre pour le prévenir.

Hypophosphatemia after iron infusion: can we still ignore it?

The occurrence of hypophosphatemia after iron infusion has been known for a long time but has only recently led to clinical concerns. It was considered to be of low clinical importance. The elucidation of the physiological mechanisms responsible for this effect, involving FGF23 and the ever-increasing number of cases with regard to the potentially very serious consequences on bone metabolism have recently raised probably justified concerns. In this article, we summarize the mechanisms of phosphate homeostasis, how intravenous iron can induce a phosphate deficiency and what precautions and treatments needs to be undertaken to prevent it.

INTRODUCTION

Le phosphore joue un rôle déterminant dans divers processus biologiques notamment le métabolisme énergétique, la signalisation cellulaire, la fonction membranaire, la synthèse d'acides nucléiques et la minéralisation osseuse.¹⁻³ Dans le sérum, il est présent essentiellement sous forme inorganique (phosphate inorganique (Pi)) et sa concentration est maintenue de manière précise. En raison de l'importance du Pi dans plusieurs processus biologiques, une diminution sévère de sa concentration sérique peut provoquer des manifestations cliniques dont les mieux documentées sont une diminution de la contractilité musculaire pouvant mener à des insuffisances cardiaques et respiratoires aiguës, à un dysfonctionnement du système immunitaire ou à une hémolyse.⁴ Une hypophosphatémie chronique entraîne une altération de la minéralisation osseuse, un rachitisme ou une ostéomalacie et un risque de fracture.³ Par ailleurs, des concentrations sériques élevées

de Pi contribuent à la pathogenèse de l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique.^{2,5}

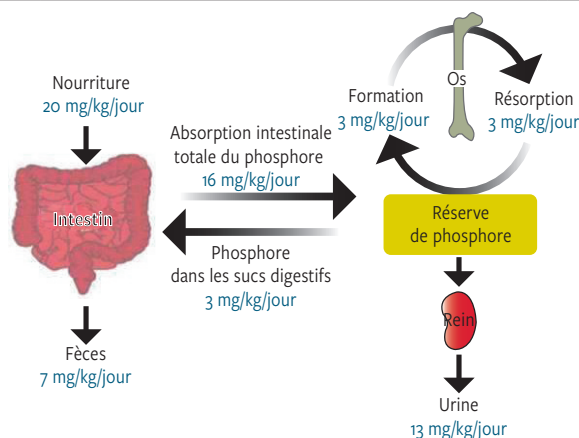
HOMÉOSTASIE DU PHOSPHATE

Le phosphate est présent essentiellement dans les protéines d'origine animale (viande, poisson, produits laitiers), ainsi que dans certaines céréales. Des apports alimentaires équilibrés procurent 1000 à 2000 mg de phosphate par jour dont 60% seront absorbés au niveau de l'intestin grêle, passivement par diffusion paracellulaire ou par transport cellulaire actif médié par le cotransporteur sodium-phosphate de type 2b (NaPi-2b).² L'expression de ce dernier est augmentée par des apports faibles en phosphate et par la 1,25 (OH)₂ vitamine D.

Le phosphate est filtré au niveau rénal et son excrétion est étroitement régulée en fonction des besoins de l'organisme (figure 1). La quantité de Pi absorbée dans l'intestin équivaut à la quantité excrétée dans l'urine dans une situation d'équilibre et d'apports alimentaires adéquats. La plus grande partie du phosphate est réabsorbée au niveau du tubule proximal par les cotransporteurs NaPi-2a et NaPi-2c. De nombreux facteurs influencent la réabsorption du phosphate au niveau rénal (tableau 1). Parmi ces derniers, la parathormone (PTH) diminue l'expression et induit l'internalisation des cotransporteurs NaPi-2a, réduisant ainsi la réabsorption rénale de phosphate dans le tubule proximal rénal.

FIG 1 Homéostasie du phosphore chez l'homme

Organes impliqués dans la réabsorption et l'élimination du phosphore.



(Selon réf.2).

^aService d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV, 1011 Lausanne,

^bService de néphrologie et d'hypertension, CHUV, 1011 Lausanne

stefano.scardia@chuv.ch | olivier.bonny@chuv.ch | lucie.favre@chuv.ch

TABLEAU 1

Facteurs qui influencent la réabsorption du phosphate au niveau rénal

Pi: phosphate inorganique; PTH: parathormone; FGF23: facteur de croissance des fibroblastes 23; SFRP4: Secreted Frizzled-Related Protein 4 – protéine 4 apparentée aux frisottis sécrétés; FGF7: facteur de croissance des fibroblastes 7; MEPE: Matrix Extracellular Phosphoglycoprotein – phosphoglycoprotéine extracellulaire matricielle.

Facteurs qui augmentent la réabsorption du Pi

- Hypophosphatémie
- Hypoparathyroïdie
- Vitamine D
- Hypovolémie
- Hypocalcémie
- Hypocapnie
- Acidose métabolique

Facteurs qui réduisent la réabsorption du Pi

- Hyperphosphatémie
- PTH
- Hypervolémie
- Hypercalcémie
- Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
- Dopamine
- Glucose et alanine
- Alcalose métabolique
- Inhibiteurs métaboliques (ex.: arséniate)
- Phosphatonines (FGF23, SFRP4, MEPE, FGF7)

Toutefois, des tableaux cliniques d'hypophosphatémie profonde avec une excrétion urinaire de phosphate inappropriée en l'absence d'hyperparathyroïdie, telle que l'ostéomalacie oncogénique⁹ ou le rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant⁷⁻⁹ ont fait évoquer l'existence de facteurs stimulant l'élimination urinaire de phosphate autre que la PTH.² Le premier facteur identifié fut le FGF23. Il est produit essentiellement par les ostéoblastes et les ostéocytes en réponse à une stimulation par la 1,25 (OH)₂ vitamine D ou à un taux plasmatique élevé de phosphate et agit sur les organes périphériques via son récepteur de facteur de croissance des fibroblastes (FGFR). Afin d'activer les FGFR, la présence du corécepteur α -Klotho est nécessaire. Dans le rein, l'activation du FGFR/ α -Klotho par le FGF23 provoque une diminution de l'expression des cotransporteurs apicaux NaPi-2a et NaPi-2c au niveau du tubule proximal, ce qui entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire de phosphate.² De plus, le FGF23 diminue la production de calcitriol en inhibant l'expression de la vitamine D 1- α -hydroxylase avec comme conséquence une diminution de l'absorption intestinale de calcium mais également de phosphate (figure 2).

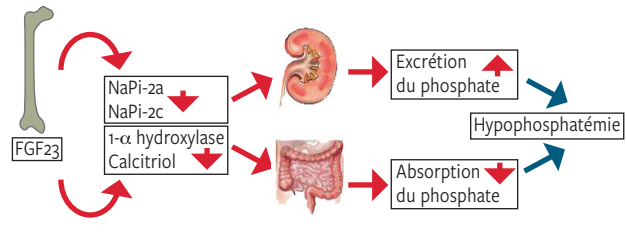
HYPHOSPHATÉMIE APRÈS PERFUSION DE FER

La déplétion martiale représente le déficit nutritionnel le plus répandu dans le monde. Le remplacement du fer par voie orale est le traitement considéré en première intention puisqu'il est facile et peu onéreux. Cependant, une absorption gastro-intestinale insuffisante et des effets indésirables fréquents limitent l'efficacité et l'adhésion au traitement. Au cours des vingt dernières années, l'administration parentérale de fer s'est donc largement répandue.¹⁰ Les premières préparations de fer injectables, tel le fer dextran de haut poids moléculaire comportaient un risque de réaction d'hypersensibilité sévère, dont l'anaphylaxie. Par la suite, de

FIG 2

Homéostasie du phosphate

FGF23: facteur de croissance des fibroblastes 23; NaPi-2a: cotransporteur sodium-phosphate de type 2a; NaPi-2c: cotransporteur sodium-phosphate de type 2c; ↑: augmentation; ↓: diminution.



nouvelles formulations ont été développées comme le fer saccharose (Venofer) et plus récemment le carboxymaltose ferrique (Ferinject). Cette dernière substance a permis l'administration de doses supérieures aux formulations plus anciennes avec une réduction du risque de réactions secondaires, notamment d'anaphylaxie. L'utilisation de fer carboxymaltose s'est donc progressivement étendue au détriment du fer sucrose qui possède un pH plus élevé, une osmolarité plus importante et implique ainsi un risque plus marqué d'irritation intravasculaire ou de nécrose en cas d'extravasation. Dans les deux principales études (FAIR-HF et CONFIRM-HF), aucune réaction allergique grave après l'administration intraveineuse de carboxymaltose ferrique n'a été constatée.

Au cours de la dernière décennie, plusieurs publications ont relevé le risque d'une hypophosphatémie secondaire à l'utilisation du fer injectable, sans toutefois susciter un alarmisme excessif. Cette relative indolence s'explique par l'absence de corrélation clinique marquée chez des patients pour la plupart asymptomatiques ou présentant des symptômes non spécifiques (asthénie, faiblesse), de la possible autolimitation de cet effet et de la fréquence non connue de cet événement.

Plus récemment, une étude randomisée, multicentrique en double aveugle portant sur près de 2000 patients¹¹ et comparant l'utilisation de carboxymaltose ferrique et de ferumoxytol, a montré que l'incidence d'hypophosphatémie (définie par une concentration sérique < 0,65 mmol/l) était de 51% dans le groupe carboxymaltose ferrique alors qu'elle n'était que de 0,9% dans l'autre groupe. Le nadir était observé 14 jours après la perfusion et, 5 semaines après le traitement, 30% des patients présentaient encore une hypophosphatémie.

Les mécanismes impliqués dans l'hypophosphatémie induite par le fer ont été partiellement élucidés il y a peu de temps¹² et le FGF23 y joue un rôle essentiel. Ainsi, certaines formulations de fer injectable, en particulier le carboxymaltose ferrique, augmentent le taux de FGF23 intact et biologiquement actif (iFGF23).¹³ L'hypophosphatémie persiste après le pic de l'iFGF23 probablement en raison de la diminution du calcitriol et de la baisse de calcémie qui précipitent une hyperparathyroïdie secondaire.¹⁴

Les conséquences cliniques de cet effet secondaire ont été longtemps considérées comme modestes et transitoires. Cependant, récemment plusieurs rapports et séries de cas

ont souligné le risque de complications musculo-squelettiques sévères, d'ostéomalacie ou de fractures de fragilité.^{15,16} Les complications osseuses les plus sévères ont été relevées chez des patients recevant des perfusions de fer répétées et présentant une maladie digestive inflammatoire chronique.^{16,17}

Les conditions cliniques qui favorisent l'apparition de cet effet indésirable n'ont pas été élucidées, mais certains éléments sont plus fréquemment retrouvés dans la littérature, tels que les perfusions répétées de fer, la dose prescrite ou la présence d'une malnutrition (**tableau 2**).^{13,15,18-20} Le fait d'avoir une insuffisance rénale est par contre protecteur, probablement par la relative résistance du rein à l'action du FGF23 (par la diminution de Klotho) et la réduction de la filtration du phosphate.

CHIRURGIE BARIATRIQUE ET HYPHOSPHATÉMIE

Ces dernières années, la chirurgie bariatrique s'est avérée la stratégie la plus efficace pour obtenir une perte de poids significative chez les patients sévèrement obèses. Cependant, les résultats bénéfiques de cette chirurgie ne doivent pas occulter les risques de complications nutritionnelles parmi lesquelles la carence martiale, dont l'incidence après la chirurgie bariatrique varie de 12 à 53%.^{21,22} Elle s'explique par la réduction de l'environnement gastrique acide nécessaire à la réduction de fer ferrique (Fe³⁺) en fer ferreux (Fe²⁺) ainsi que par la faible consommation de produits carnés.

Un traitement prophylactique substitutif en fer est recommandé particulièrement chez les patientes qui ont leurs règles,²³ mais celui-ci est souvent insuffisant et les effets indésirables digestifs provoqués par ce type de traitement sont encore plus importants après une telle chirurgie. De plus, une grande majorité des patients développent d'autres carences dont une hypovitaminose D, une hyperparathyroïdie secondaire ou une hypocalcémie, toutes étant des facteurs favorisant le développement d'une hypophosphatémie.^{13,15,18-20} Le recours au fer injectable est donc fréquent chez ces patients exposés à un risque déjà augmenté de présenter une baisse de la densité minérale osseuse en raison notamment des anomalies du métabolisme phosphocalcique susmentionnées.

TABLEAU 2

Facteurs favorisant une hypophosphatémie après perfusion de fer

- Administration de fer par voie parentérale à long terme ou dose cumulée élevée
- Carence en vitamine D
- Hyperparathyroïdie
- Fractures anciennes par insuffisance osseuse (ostéoporose, radiothérapie antérieure, polyarthrite rhumatoïde, corticothérapie prolongée et modifications mécaniques après une chirurgie de remplacement de la hanche)
- Fonction rénale normale
- Malabsorption
- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
- Hypophosphatémie préexistante
- Utilisation de carboxymaltose ferrique
- Malnutrition
- Hypoferritinémie

(Selon réf. 13,18,19.)

TRAITEMENT D'UNE HYPHOSPHATÉMIE SECONDAIRE À UNE PERFUSION DE FER

La gestion de l'hypophosphatémie secondaire à l'administration du fer parentéral inclut idéalement l'arrêt immédiat des perfusions. En cas d'hypophosphatémie sévère, un traitement de calcitriol par voie orale constitue le pilier du traitement associé à un régime riche en phosphate ou à une substitution orale en phosphate. Le calcitriol facilite l'absorption intestinale du phosphate et du calcium, permettant ainsi de limiter l'hyperparathyroïdie secondaire.²⁴ Toutefois, à hautes doses, il stimule la production de FGF23 et doit donc être administré sous contrôle régulier des taux de phosphate et de calcium. Si les perfusions de fer sont par la suite absolument requises, il faut considérer la prescription de formes alternatives au carboxymaltose ferrique et surveiller la phosphatémie avant et 15 jours après les perfusions.

De manière générale, il n'est pas recommandé de mesurer systématiquement la phosphatémie après une perfusion unique de fer intraveineux. Par contre, en cas de prescriptions répétées, un suivi de la phosphatémie est indiqué.

SUPPLÉMENTATIONS PARENTÉRALES EN FER DISPONIBLES EN SUISSE

En Suisse, trois formulations de fer parentéral sont actuellement disponibles. Comme précédemment discuté, le carboxymaltose ferrique (Ferinject) entraîne un risque important d'hypophosphatémie même chez des patients ne présentant pas de facteurs de risque particuliers.¹¹ Dans le Compendium, il est signalé qu'une hypophosphatémie, généralement transitoire et sans symptôme clinique, est possible. Il y est toutefois précisé que des cas isolés d'hypophosphatémie nécessitant un traitement ont été rapportés chez des patients présentant des facteurs de risque connus. Le fer saccharose (Venofer) entraîne un risque modeste d'hypophosphatémie qui n'est pas signalé dans le Compendium. Finalement, le fer isomaltoside (Monofer), récemment introduit sur le marché suisse, peut provoquer une hypophosphatémie transitoire. Une récente étude multicentrique²⁵ comparative dans laquelle les patients recevaient 1000 mg de fer isomaltoside ou cinq perfusions de 200 mg de fer sucrose a montré un risque très faible de réaction d'hypersensibilité dans les deux groupes ainsi qu'un risque faible d'hypophosphatémie (définie par une concentration sérique < 0,65 mmol/l) de 3,9% pour le groupe fer isomaltoside et de 2,3% pour le groupe fer sucrose. Une déclaration systématique des cas sévères d'hypophosphatémie auprès des organes de pharmacovigilance est encouragée afin d'évaluer l'étendue des effets secondaires de ces traitements et d'envisager une possible modification de leur profil de sécurité d'emploi.

CONCLUSION

La survenue d'une hypophosphatémie après perfusion de fer, particulièrement de fer carboxymaltose, n'est désormais plus considérée comme un événement sans conséquence clinique à long terme. Les symptômes cliniques qui y sont associés sont souvent peu spécifiques et peuvent être confondus avec

ceux de la carence martiale sous-jacente, notamment l'asthénie persistante. Les conséquences d'une hypophosphatémie chronique peuvent être peu bruyantes cliniquement mais représenter un risque sévère à terme dans certains cas. Des études supplémentaires seront nécessaires pour élucider le mécanisme exact impliqué dans cette pathologie iatrogène, les facteurs de risque à prendre en considération, ainsi que pour évaluer les conséquences à long terme de perfusions répétées sur le métabolisme osseux.

Le choix de l'utilisation du carboxymaltose ferrique lorsque les perfusions sont réalisées de manière régulière devrait être pesé attentivement par les cliniciens. Des préparations alternatives devraient être envisagées en cas d'administrations impératives et répétées.¹⁸

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'indication à un traitement de fer intraveineux doit être pesée très soigneusement. Les médecins qui prescrivent le carboxymaltose ferrique doivent connaître ses effets secondaires et en particulier informer leurs patients des risques et des conséquences d'une hypophosphatémie secondaire
- Lors de perfusions répétées de carboxymaltose ferrique ou lorsque les patients présentent une pathologie sous-jacente pouvant favoriser la survenue d'une hypophosphatémie, un suivi du taux de phosphate est recommandé
- Les taux de phosphate sérique doivent être mesurés au moins chez les patients symptomatiques après l'administration de perfusion de fer ou avant une nouvelle injection
- En cas de perfusions répétées de fer, une formulation alternative au carboxymaltose ferrique devrait être envisagée

- 1 Cohen P. The structure and regulation of protein phosphatases. *Annu Rev Biochem* 1989;58:453-508.
- 2 **Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2007;69:341-59.
- 3 Neuman W. Bone material and calcification mechanisms. In: M Urist (éd). *Fundamental and Clinical Bone Physiology*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1980, p. 83-107.
- 4 Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med* 1980;137:203-20.
- 5 Slatopolsky E. New developments in hyperphosphatemia management. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:5297-9.
- 6 Econs MJ, Drezner MK. Tumor-induced osteomalacia – unveiling a new hormone. *N Engl J Med* 1994;330:1679-81.
- 7 Drezner MK. PHEX gene and hypophosphatemia. *Kidney Int* 2000;57:9-18.
- 8 Francis F, Hennig S, Korn B, et al. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet* 1995;11:130-6.
- 9 ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000;26:345-8.
- 10 Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. Édité par Dan L. Longo. *N Engl J Med* 2015;372:1832-43.
- 11 *Wolf M, Chertow GM, Macdougall IC, et al. Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia. *JCI Insight* 2018;3. PII: 124486. DOI: 10.1172/jci.insight.124486.
- 12 Berndt TJ, Schiavi S, Kumar R. « Phosphatonins » and the regulation of phosphorus homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:F1170-82.
- 13 Schouten BJ, Hunt PJ, Livesey JH, Frampton CM, Soule SG. FGF23 elevation and hypophosphatemia after intravenous iron polymaltose: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2332-7.
- 14 Edmonston D, Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:7-19.
- 15 Fierz YC, Kenmeni R, Gonther A, et al. Severe and prolonged hypophosphatemia after intravenous iron administration in a malnourished patient. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:531-3.
- 16 Klein K, Asaad S, Econs M, Rubin JE. Severe FGF23-based hypophosphatemic osteomalacia due to ferric carboxymaltose administration. *BMJ Case Rep* 2018;2018.
- 17 Bartko J, Roschger P, Zandieh S, et al. Hypophosphatemia, Severe Bone Pain, Gait Disturbance, and Fatigue Fractures After Iron Substitution in Inflammatory Bowel Disease: A Case Report. *J Bone Miner Res* 2018;33:534-9.
- 18 *Hardy S, Vandemergel X. Intravenous iron administration and hypophosphatemia in clinical practice. *Int J Rheumatol* 2015;2015:468675.
- 19 Blazevic A, Hunze J, Boots J. Severe hypophosphatemia after intravenous iron administration. *Neth J Med* 2014;72:49-53.
- 20 Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes – 5-Year Outcomes. *N Engl J Med* 2017;376:641-51.
- 21 De Cleva R, Cardia L, Riccioppo D, et al. Anemia Before and After Roux-en-Y Gastric Bypass: Prevalence and Evolution on Long-Term Follow-up. *Obes Surg* 2019;29:2790-4.
- 22 Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient—2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2013;(Suppl.1):S1-27.
- 23 Busetto L, Dicker D, Azran C, et al. Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management. *Obes Facts* 2017;10:597-632.
- 24 Bishay RH, Ganda K, Seibel MJ. Long-term iron polymaltose infusions associated with hypophosphatemic osteomalacia: a report of two cases and review of the literature. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2017;8:14-9.
- 25 Auerbach M, Henry D, Derman RJ, et al. A prospective, multi-center, randomized comparison of iron isomaltoside 1000 versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia; the FERWON-IDA trial. *Am J Hematol* 2019;pub ahead of print.

* à lire

** à lire absolument