

Stratégie diagnostique et thérapeutique d'une hypophosphatémie

Dre MARIE VETTERLI³, Pr GÉRARD WAEBER³ et Dr SYLVAIN FRASCAROLO³

Rev Med Suisse 2021; 17: 2028-32

L'hypophosphatémie est un désordre électrolytique fréquemment rencontré, tant en milieu hospitalier qu'ambulatoire. Sa symptomatologie est très variable et souvent aspécifique. De ce fait, elle peut parfois être manquée. Pourtant, lorsque sévère, elle est grevée d'une morbidité non négligeable. Le traitement passe par l'identification de sa cause, puis une substitution en fonction de la présentation clinique et de sa sévérité. Une hypophosphatémie légère à modérée nécessite une supplémentation en cas de symptômes et sera administrée par voie orale, tandis qu'une hypophosphatémie sévère justifie une supplémentation intraveineuse. Cet article intègre un rappel du métabolisme du phosphate, les situations associées à un risque d'hypophosphatémie, ses manifestations cliniques et sa gestion tant sur le plan diagnostique que thérapeutique.

Strategy diagnostic and therapeutic of an hypophosphatemia

Hypophosphatemia is an electrolyte disorder frequently faced in inpatient and outpatient practice. Associated symptoms are very variable but are often nonspecific. The consequence is that it might be overlooked. Yet, when severe, hypophosphatemia is associated with a significant morbi-mortality and, therefore, needs to be identified and treated appropriately. Treatment goes from identifying the cause to substitution according to whether it is symptomatic or not and its severity. Mild to moderate hypophosphatemia needs substitution only when symptomatic which will be administrated orally, while severe hypophosphatemia requires an intravenous substitution. We review here situations at risk of hypophosphatemia, its clinical manifestations and its management in terms of diagnostic and treatment.

INTRODUCTION

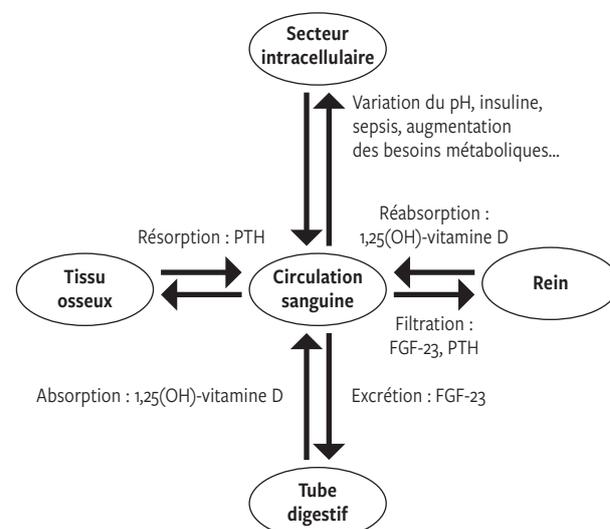
Le phosphate est un élément impliqué dans de nombreux processus biologiques, tels que la minéralisation osseuse, la formation de la membrane cellulaire, la signalisation intracellulaire, le stockage d'énergie et le maintien de l'équilibre acido-basique. Le taux de phosphate sanguin fait partie des minéraux souvent dosés en médecine (norme sérique: 0,8-1,4 mmol/l). Par exemple, la découverte d'une hypophosphatémie fut identifiée chez 8 à 12% des patients ambulatoires testés et asymptomatiques et chez 12 à 16% de ceux hospitalisés.¹ Dans des situations cliniques définies, on retrouve des prévalences plus marquées: 29 à 34% des patients aux soins intensifs, 65 à 80% en sepsis, jusqu'à 30% des patients alcooliques chroniques et 21% souffrant de bronchopneumopathie chronique

obstructive (BPCO).² L'hypophosphatémie légère à modérée (0,32-0,80 mmol/l) est à différencier de l'hypophosphatémie sévère (< 0,32 mmol/l), tant sur le plan des investigations à réaliser que sur celui du traitement. L'hypophosphatémie non sévère est très souvent asymptomatique et présente peu de complications associées, tandis que l'hypophosphatémie sévère est liée à une morbidité plus importante.³

HOMÉOSTASIE DU PHOSPHATE

Dans le corps humain, la majorité du phosphate (env. 85%) se trouve dans le squelette, une moindre quantité (14%) réside dans les tissus mous et une infime partie (< 1%) se trouve dans le liquide extracellulaire. Dans la cellule, le phosphate joue de multiples rôles, notamment énergétiques dans la génération d'ATP (adénosine triphosphate) et la signalisation intracellulaire par phosphorylation de diverses protéines. La valeur normale de phosphatémie est de 0,8 à 1,4 mmol/l, avec une variation circadienne jusqu'à 0,4 mmol/l. Le nadir se produit le matin et le zénith à minuit. Le maintien de l'homéostasie du phosphate passe par un équilibre dynamique entre l'absorption/excrétion du phosphate par l'intestin grêle, l'élimination rénale et le processus de dépôt/résorption osseux (figure 1). Cet ensemble est régulé par des processus endocriniens avec des boucles de rétrocontrôle négatives incluant

FIG 1 Métabolisme du phosphate
FGF-23: Fibroblast Growth Factor 23; PTH: parathormone.



(Adaptée de réf. 12).

³Service de médecine interne, Département de médecine, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
marie.vetterli@chuv.ch | gerard.waeber@chuv.ch | sylvain.frascarolo@chuv.ch

la parathormone (PTH), la vitamine D active, ainsi que les phosphatonines, principalement le Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23). Au niveau intestinal, l'absorption active est favorisée par la 1,25(OH)-vitamine D, tandis qu'elle est inhibée par le FGF-23 (qui empêche l'hydroxylation de la 25(OH) vitamine-D en 1,25(OH)-vitamine D. Au niveau osseux, la résorption est stimulée par la PTH. Au niveau rénal, la PTH et le FGF-23 favorisent l'excrétion du phosphate alors que la 1,25(OH)-vitamine D augmente sa réabsorption.⁴ À noter qu'une hypomagnésémie entraîne une augmentation de la sécrétion de PTH et à ce titre favorise aussi la phosphaturie. Enfin, s'ajoutent les transferts intracellulaires du phosphate sérique pour faire face aux besoins accrus du métabolisme énergétique, notamment lors de sécrétion d'insuline entraînant une glycolyse par l'intermédiaire de la phosphofructokinase.

FACTEURS DE RISQUE ET CAUSES D'HYPHOSPHATÉMIE

En fonction de la physiologie précitée, les mécanismes induisant une hypophosphatémie peuvent être divisés en 3 causes principales: a) une diminution de l'absorption digestive; b) une perte excessive au niveau rénal et c) un déplacement depuis l'espace extracellulaire vers l'intérieur de la cellule. En pratique, du fait de l'excellente capacité rénale à réabsorber le phosphate et étant donné que la très grande majorité du pool phosphoré est intracellulaire, la survenue d'une hypophosphatémie résulte généralement de plusieurs mécanismes. Du fait de la complexité du système de régulation du phosphate, les causes potentielles d'hypophosphatémie sont nombreuses et détaillées ci-après (figure 2).

Les situations les plus à risque nécessitant pour le praticien un bas seuil de suspicion pour doser le phosphate sont: a) les

patients alcooliques chroniques en raison de plusieurs mécanismes, dont la dénutrition qui entraîne un manque d'apport en phosphate et une carence en vitamine D responsable d'une hyperparathyroïdie secondaire; b) tous les patients dénutris ou à risque comme ceux souffrant d'une BPCO ou d'une démence; c) l'administration d'une insulinothérapie, d'une perfusion de glucose ou d'une nutrition parentérale, voire entérale, ainsi que le patient en décompensation diabétique à cause du déplacement intracellulaire du phosphate sous l'effet de l'insuline; d) l'alcalose respiratoire aiguë qui se complique d'une hypophosphatémie par l'activation de la phosphofructokinase intracellulaire en réaction à l'augmentation du pH intracellulaire et e) l'administration d'une supplémentation en fer (carboxymaltose) par substitution intraveineuse par stimulation du FGF-23. Dans ce cas, la durée de l'hypophosphatémie peut être prolongée (jusqu'à 35 jours après l'injection). Des études plus récentes semblent confirmer que la nouvelle formulation par derisomaltose ferrique induit moins d'hypophosphatémie que le carboxymaltose ferrique utilisé en Suisse.⁵

PRÉSENTATIONS CLINIQUES

Le phosphate intervient dans de nombreux processus physiologiques, ce qui implique en cas d'hypophosphatémie une présentation clinique variée pouvant toucher presque tous les systèmes.⁶ Le taux de phosphate sérique ne reflète souvent pas bien le stock total dans l'organisme⁷ et les symptômes dépendent surtout de la rapidité d'installation de l'hypophosphatémie, des éventuelles comorbidités associées et de l'âge des patients.⁴ Les symptômes et signes relatifs au développement aigu d'une hypophosphatémie sont les plus connus: perte de force musculaire y compris des muscles respiratoires et du diaphragme, troubles neurologiques allant de l'état confusionnel aux convulsions, allongement de la phase de repolarisation cardiaque (QT long) et anémie hémolytique. En pratique ambulatoire, une problématique osseuse (risque d'ostéomalacie et de fractures, douleurs dans les os), des atteintes du système locomoteur (douleurs ou raideurs articulaires, enthésopathies) ou encore dentaires (défaut de minéralisation de la dentine) peuvent faire évoquer l'aspect chronique d'une hypophosphatémie.⁴

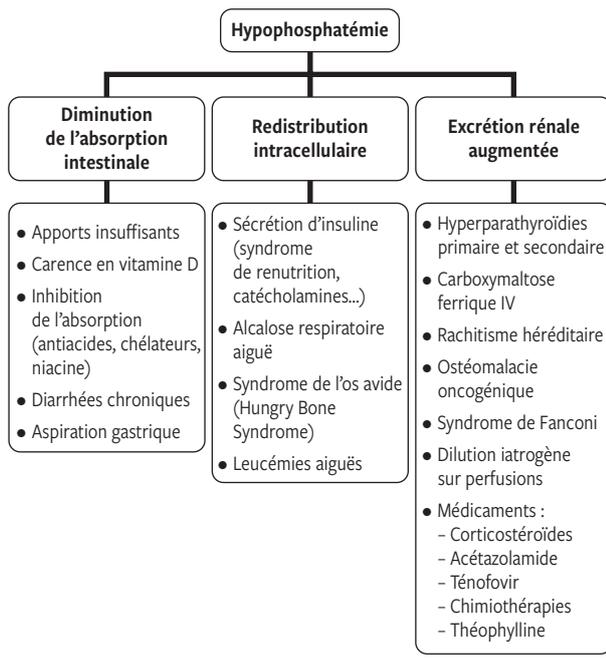
Hypophosphatémie légère à modérée (0,32-0,80 mmol/l)

Les symptômes sont peu spécifiques. Une faiblesse musculaire, une asthénie et une inappétence sont souvent décrites^{8,9} et peuvent être interprétées à tort comme des symptômes concomitants d'une autre pathologie ou attribuées à la maladie sous-jacente.

Hypophosphatémie sévère (< 0,32 mmol/l)

De nombreuses études ont montré une morbidité et mortalité augmentées en présence d'une hypophosphatémie sévère, sans qu'il soit établi si la mortalité est liée à cette dernière ou plutôt un marqueur de sévérité des comorbidités.⁷ Toutefois, une hypophosphatémie sévère signe une déplétion phosphorée.⁸ Sur le plan respiratoire, elle peut être associée à une dysfonction des muscles respiratoires, le mécanisme restant peu clair.⁷ Une augmentation de l'affinité de l'hémoglobine

FIG 2 Étiologies de l'hypophosphatémie



pour l'oxygène peut induire une hypoxémie, surtout chez les patients souffrant d'une pathologie respiratoire chronique, par le biais d'une déplétion du stock de 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG).^{4,7} Le temps nécessaire à un sevrage de la ventilation mécanique peut aussi être augmenté. Au niveau cardiaque, l'hypophosphatémie peut mener à une diminution de la contraction myocardique et à la survenue d'arythmies. Sur les plans neurologique et musculaire, l'hypophosphatémie peut être un facteur déclencheur d'une crise d'épilepsie, d'un état confusionnel aigu associé à une encéphalopathie hypophosphatémique, mimer un syndrome de Guillain-Barré ou encore favoriser la survenue de paresthésies, d'un tremor ou d'une faiblesse généralisée. Plusieurs complications hématologiques (hémolyse, dysfonction leucocytaire), endocriniennes (résistance à l'insuline, hyperparathyroïdie) ou rénales (nécrose tubulaire aiguë, acidose métabolique) sont possibles.^{7,8}

APPROCHE DIAGNOSTIQUE

Après avoir identifié un patient à risque de développer une hypophosphatémie (figure 2), le taux de phosphate plasmatique doit être déterminé à jeun et le matin.^{4,10} En cas d'hypophosphatémie avérée, un bilan complémentaire doit être prescrit (figure 3). L'anamnèse médicamenteuse et familiale pour déceler une possible maladie chronique amenant à l'hypophosphatémie doit être réalisée. En cas de persistance d'une hypophosphatémie sans étiologie établie, le bilan peut être complété par la recherche de pertes rénales. La réalisation d'un spot urinaire avec calcul de la fraction d'excrétion du phosphate (FEPO₄) à > 5% suggère alors une composante de pertes rénales. L'équation pour le calcul de la FEPO₄ = (PO₄ (urine) × créatinine (sérum)) / (PO₄ (sérum) × créatinine (urine)) × 100. En présence d'une FEPO₄ augmentée et en particulier en cas d'hypophosphatémie chronique, un dosage du FGF-23 est proposé. Sa mesure n'est pas assurée par tous les laboratoires et le FGF-23 étant instable à température ambiante, le prélèvement doit être rapidement centrifugé et congelé avant d'être acheminé vers le laboratoire de référence. Une valeur normale ou élevée de FGF-23 orientera le diagnostic vers une hypophosphatémie héréditaire, une ostéomalacie oncogénique ou encore une hypophosphatémie secondaire à une perfusion de fer intraveineuse. Une valeur abaissée fera rechercher une tubulopathie rénale.

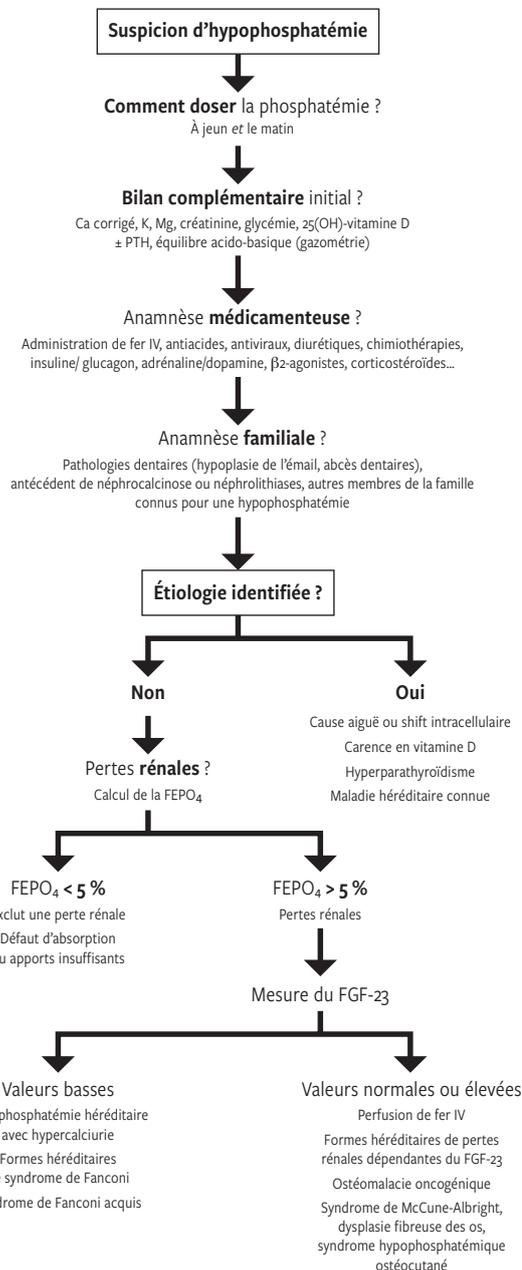
TRAITEMENTS

L'indication et les recommandations concernant les traitements et le monitoring biologique restent débattues.^{7,10} Le traitement est en revanche requis dans les situations aiguës symptomatiques. En l'absence de guidelines, il s'agit d'avoir une approche pragmatique, en tenant compte de la sévérité de l'hypophosphatémie, de la présentation clinique (symptomatique ou non) et de la cinétique d'apparition (figure 4).

Dans un premier temps, la cause de l'hypophosphatémie doit être corrigée si elle est connue.⁴ Les apports alimentaires doivent être suffisants, avec des besoins quotidiens estimés entre 800 et 1500 mg/jour, ce qui correspond approximativement à 25-50 mmol/l. Le phosphate se trouve dans la plupart des aliments riches en protéines (tableau 1). Il faut aussi

FIG 3 Proposition de prise en charge

Ca: calcium; FEPO₄: fraction d'excrétion du phosphate = (PO₄ (urine) × créatinine (sérum)) / (PO₄ (sérum) × créatinine (urine)) × 100; FGF-23: Fibroblast Growth Factor 23; K: potassium; Mg: magnésium; PTH: parathormone.



(Adaptée de réf. 4).

veiller à corriger une éventuelle hypovitaminose D ou une hypomagnésémie qui aggrave la phosphaturie. En cas d'hypophosphatémie légère à modérée symptomatique, la substitution orale est privilégiée (tableau 2), en veillant à répartir les doses sur la journée. L'absorption du phosphate dans l'intestin grêle est en effet rapide et son élimination rénale se fait en quelques heures. De plus, l'administration du phosphate en plusieurs doses permet de réduire les effets secondaires digestifs (diarrhées, douleurs abdominales). Un contrôle biologique quotidien (calcium et phosphate sériques) durant

FIG 4 Propositions de traitement

caps: capsule; cpr: comprimé; eff: effervescent; G: glucose; K: potassium; Na: sodium; VVC: voie veineuse centrale.

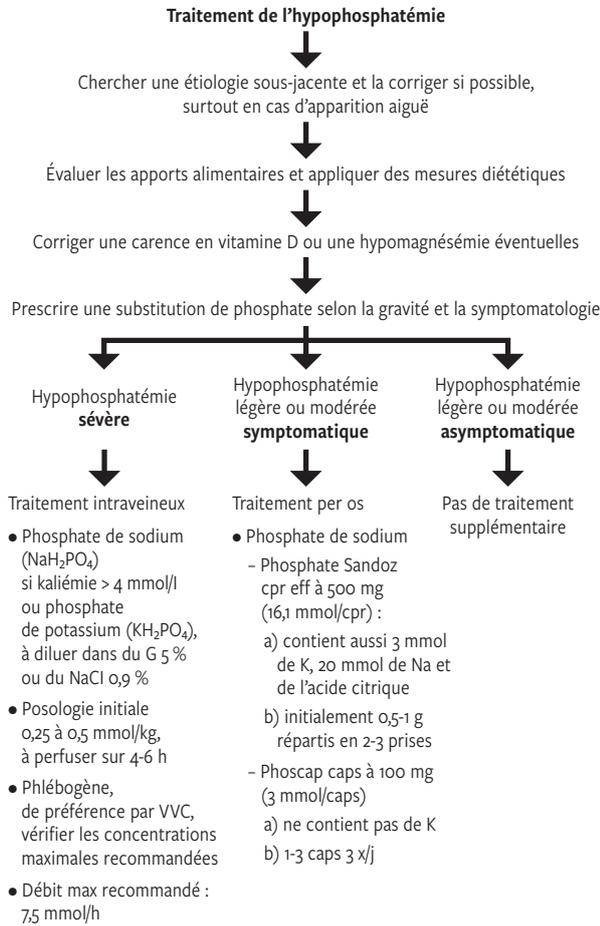


TABLEAU 1

Teneurs en phosphate indicatives en mg/100 g (hormis pour le lait de vache)

Aliments riches en phosphate

- Lait: de vache (1 mg/ml) en poudre écrémé (env. 900 mg)
- Fromages: à pâte dure, type gruyère (600-800 mg), fondus (800-1000 mg), bleus (350 mg), parmesan
- Viandes: abats (350-800 mg), chasse
- Poisson: saumon, sardines à l'huile (500 mg)
- Crustacés et coquillages: moules, crevettes, langoustes
- Céréales complètes: pain, riz, céréales (300-450 mg)
- Germes de blé (env. 1000 mg)
- Légumes secs: haricots secs, pois chiches, lentilles, fèves (env. 400 mg)
- Fruits secs: raisins, abricots, pruneaux, figues (env. 100 mg)
- Fruits oléagineux: noix, noisettes, cacahuètes, amandes, pistaches (400-600 mg)
- Graines: de tournesol, pavot, sésame, lin
- Cacao et dérivés (650-700 mg)

l'adaptation de la posologie est proposé. Le traitement intraveineux sera réservé aux hypophosphatémies sévères et est à prescrire en mmol/l pour éviter les erreurs de conversion. Les effets de l'administration de phosphate sont imprévisibles et il est important d'effectuer des contrôles toutes les 6 heures, afin d'éviter une hypocalcémie secondaire à une hyperphosphatémie iatrogène ou encore une hypomagnésémie.^{7,8}

CONCLUSION

L'hypophosphatémie est une situation dont la présentation clinique peut être très variée, voire insidieuse. Elle résulte d'une insuffisance en termes d'apports, d'un défaut d'absorption intestinale, d'une redistribution du milieu extracellulaire vers l'intracellulaire et/ou d'une excrétion rénale inadéquate. Le clinicien doit garder un haut degré de suspicion en fonction de tableaux cliniques et de facteurs de risque bien définis, car l'hypophosphatémie sévère est grevée d'une morbidité non négligeable. L'approche diagnostique repose sur une anamnèse et un status ciblés, ainsi qu'un bilan biologique,

TABLEAU 2 Galénique et posologie des substitutions en phosphate

Ca: calcium; caps: capsule; cpr: comprimé; eff: effervescent; K: potassium; Mg: magnésium; Na: sodium; P: phosphate; SNG: sonde nasogastrique; VVC: voie veineuse centrale; VVP: voie veineuse périphérique.

	Composition	Noms de spécialité	Teneur en phosphate	Autres électrolytes dans la composition	Exemples de posologie	Précautions	Remarques
PO	Phosphate de sodium (NaH ₂ PO ₄)	Phosphate Sandoz cpr eff	1 cpr = 500 mg = 16,1 mmol	20,4 mmol de Na 3,1 mmol de K+	1-2 cpr 2-3 x/j	Peut être mal toléré à cause de l'effervescence	Souvent disponible dans les pharmacies d'hôpitaux, mais médicament commandé à l'étranger
	Phosphate de sodium (NaH ₂ PO ₄ et Na ₂ HPO ₄)	Phoscap caps	1 caps = 3 mmol	5,6 mmol de Na	1-3 caps 3 x/j		Taille d'emballage unique de 250 pièces
IV	Phosphate de sodium 15,6% (NaH ₂ PO ₄)		1 mmol de P/ml	1 mmol de Na/ml	<ul style="list-style-type: none"> • Hypophosphatémie sévère sans engagement du pronostic vital: 30 mmol de P/j • Hypophosphatémie avec pronostic vital compromis: 0,25-0,5 mmol/kg à perfuser sur 4-6 h • Débit max recommandé 7,5 mmol/h 	<ul style="list-style-type: none"> • À diluer avec NaCl 0,9% ou G5%! • Vérifier les concentrations maximales selon VVP/VVC • Contrôle toutes les 6 h de P, CA, Mg, K • Phlébogène, de préférence par VVC • Incompatible avec des solutions contenant Ca/Mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Choix de la substitution IV selon la kaliémie (< 4 mmol/l, KH₂PO₄) • Peuvent être pris per os ou par SNG après dilution
	Phosphate de potassium 13,6% (KH ₂ PO ₄)		1 mmol de P/ml	1 mmol de K/ml			

(Adapté de réf. 11).

voire urinaire. Le traitement dépend de la présence ou non de symptômes ainsi que du degré de sévérité, quand bien même il repose actuellement sur un niveau d'évidence faible.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Plusieurs situations cliniques justifient pour le clinicien la recherche d'une hypophosphatémie
- En cas d'hypophosphatémie sévère, une carence phosphorée sous-jacente doit être recherchée et est souvent associée à une augmentation de l'excrétion rénale de phosphate et non à un simple manque d'apports
- Un traitement de substitution per os est à administrer en cas d'hypophosphatémie légère à modérée symptomatique
- La supplémentation intraveineuse n'est justifiée qu'en cas d'hypophosphatémie sévère et/ou chez le patient critique

- 1 Guy JM, Stewart MF, Olukoga A, et al. Hypophosphatemia in General Practice Patients. *Ann Clin Biochem* 1999;36:37-42.
- 2 Brunelli SM, Goldfarb S. Hypophosphatemia: Clinical Consequences and Management. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1999-2003.
- 3 Camp MA, Allon M. Severe Hypophosphatemia in Hospitalized Patients. *Miner Electrolyte Metab* 1990;6:365-8.
- 4 **Florenzano F, Cipriani C, et al. Approach to Patients with Hypophosphatemia *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:163-74.
- 5 Wolf M, Rubin J, et al. Effects of Iron Isomaltoside vs Ferric Carboxymaltose on Hypophosphatemia in Iron-Deficiency Anemia Two Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2020;323:432-43. DOI:10.1001/jama.2019.22450.
- 6 **Amanzadeh R, Reilly J. Hypophosphatemia: an Evidence-Based Approach to Its Clinical Consequences and Management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:136-48.
- 7 Geerse DA, et al. Treatment of Hypophosphatemia in the Intensive

Care Unit: a Review. *Critical Care* 2010;14:R147.

- 8 *Sibaï K, Rizzoli R. L'hypophosphatémie : quelle importance, quand et comment la corriger ? *SMF* 2005;5:1163-70.
- 9 Burckhardt P. Hypocalcémie, hypomagnésémie et hypophosphatémie. *SMF* 2021;21:55-9.
- 10 Bex S, Mollard F, Stirnemann J. Que faire de l'hypophosphatémie ? *Rev Med Suisse* 2019;15:1871-5.
- 11 « Phosphate PO_4^{3-} », Pharmacie clinique HUG, Centre d'information pharmaceutique, Recommandations d'utilisation, pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/phosphate.pdf (dernière révision le 14 janvier 2020).
- 12 Padelli M, Leven C, Sakka M, Plé-Gautier E, Carré JC. Causes, conséquences et traitement de l'hypophosphorémie : une revue systématique de la littérature. *Presse Med* 2017;11:987-99.

* à lire

** à lire absolument