

Mémoire de Maîtrise en médecine No

Prévalence et déterminants de l'hypophosphatémie sévère dans un service de Médecine interne

Etudiant

Benedetto Zanetti

Tuteur

Prof. Peter Vollenweider
Service de Médecine Interne
BH 10-622 CHUV 1011 Lausanne

Co-tuteur

Pedro Marques Vidal
IUMPS-Institut Universitaire de
Médecine Sociale et Préventive

Expert

Prof. François Pralong
Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme
BH 10-563 CHUV 1011 Lausanne

Lausanne, 15.12.2012

Titre en anglais:

Prevalence and determinants of severe hypophosphatemia in Internal Medicine

Abstract

Introduction

L'hypophosphatémie sévère définie comme une phosphatémie plasmatique < 0.32 mmol/l (Norme : 0.8-1.4 mmol/l) est associée à une morbidité et mortalité accrues. Il s'agit d'un trouble électrolytique dont la prévalence a été évaluée entre 0.24-0.42 % dans une population d'un hôpital général. Un nombre considérable de maladies et de situations cliniques ont été identifiées comme étant associées à une hypophosphatémie.

Méthodologie

Etude rétrospective chez les patients du service de médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV, Lausanne) au cours de la période 2008-2010 qui ont présenté au moins un épisode de hypophosphatémie sévère définie comme une phosphatémie ≤ 0.35 mmol/l. Nous avons obtenu les données sur l'âge, le sexe, et les taux plasmatiques de : calcium, albumine, créatinine, bicarbonate veineux, glucose et acide urique. Nous avons étudié la prévalence de l'hypophosphatémie sévère et les pathologies associées.

Comparaison dans une analyse cas-contrôles des caractéristiques des patients avec hypophosphatémie sévère et ceux ayant des valeurs de phosphate plasmatiques normales (0.8-1.4 mmol/l).

Résultats

La prévalence des patients ayant présenté au moins une valeur de phosphatémie ≤ 0.35 mmol/l pendant l'hospitalisation est de 1.3% sur les trois années cumulées. Chez les 84 patients avec hypophosphatémie sévère, la majorité présente plusieurs causes concomitantes. Nous avons retrouvé les étiologies suivantes : dénutrition sévère, 59.5% ; dialyse, 34.5% ; diarrhées chroniques, 23.8% ; consommation chronique d'alcool, 21.4% ; syndrome de renutrition inappropriée (*refeeding syndrome*), 20.3% et hyperparathyroïdisme primaire, 4.8%.

L'hypokaliémie, l'hypocalcémie et l'hypomagnésémie sont positivement et significativement associées à l'hypophosphatémie.

Conclusion

La prévalence est rare dans un service de médecine interne, mais reste très probablement sous-diagnostiquée. Les patients à risque de développer ce trouble électrolytique sont les patients souffrant de dénutrition avec son pendant le syndrome de renutrition inappropriée et la consommation chronique d'alcool, et les patients sous dialyse.

Mots clés: phosphate, hypophosphatémie sévère, dénutrition, consommation chronique d'alcool, dialyse, troubles électrolytiques.

Table des matières

A. Introduction.....	5
A.1. Métabolisme du phosphate	5
a) Phosphate dans le corps humain.....	5
b) Fonctions du phosphate.....	6
c) Absorption et excrétion.....	7
e) Régulation hormonale.....	8
f) Les facteurs qui contribuent à des shifts du milieu extra- vers intra-cellulaire.....	10
A.2. Clinique de l'hypophosphatémie	10
a) Manifestations neurologiques.....	11
b) Manifestations cardiaques	11
c) Manifestations respiratoires.....	12
d) Manifestations musculaires	12
e) Manifestations hématologiques.....	12
f) Manifestations métaboliques	13
g) Manifestations rénales.....	13
h) Manifestations cliniques pour les différents sous-groupes de patients hypophosphatémiques	13
i) Mortalité et morbidité :.....	14
A.3. Pathologies associées à l'hypophosphatémie.....	14
A.4. Prévalence et incidence de l'hypophosphatémie	15
B. Méthodologie	16
B.1. Patients.....	16
B.2. Variables recueillies.....	16
B.3. Analyse statistique	17
C. Résultats	18
C.1. Prévalence	18
C.2. Etude cas-contrôles	18
C.4. Pathologies associées à l'hypophosphatémie sévère.	19
D. Discussion.....	20
D.1. Causes d'hypophosphatémie	20
D.2. Etude Cas-contrôle	21
D.3. Limites	22
E. Conclusion	22
F. Bibliographie	23
G. Tableaux.....	27
H. Graphiques.....	32

A. INTRODUCTION

L'hypophosphatémie sévère, définie comme une phosphatémie plasmatique <0.32 mmol/l (Norme : 0.8-1.4 mmol/l), est associée à une morbidité et mortalité accrues [1,2,3,4,5,6,7]. Il s'agit d'un trouble électrolytique dont la prévalence a été évaluée entre 0.24 et 0.42% dans une population d'un hôpital général [2,8]. Néanmoins ce déséquilibre du phosphate plasmatique est peu étudié et par conséquent peu reconnu par les médecins à cause de la non-spécificité de sa présentation clinique [1,9]. Un nombre considérable de maladies et de situations cliniques ont été identifiées comme étant associées à une hypophosphatémie. On peut classer ces pathologies liées à l'hypophosphatémie en trois grands mécanismes : 1) redistribution du phosphate à partir du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire, 2) diminution de l'absorption intestinale du phosphate et 3) augmentation de l'excrétion urinaire du phosphate [11].

Dans ce travail, nous avons :

- 1) Revu la littérature sur les causes et les manifestations cliniques de l'hypophosphatémie ;
- 2) Etudié de façon rétrospective la prévalence de l'hypophosphatémie sévère et les maladies associées chez les patients du service de médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV, Lausanne) au cours de la période 2008-2010.
- 3) Comparé dans une analyse cas-contrôles les caractéristiques des patients avec hypophosphatémie sévère et ceux ayant des valeurs de phosphate plasmatiques normales.

A.1. Métabolisme du phosphate

Voir les références [5,6,9,12,13,14,15,16,17,18].

a) Phosphate dans le corps humain

Le phosphate résulte de l'association du phosphore minéral essentiel avec de l'oxygène. La forme retrouvée principalement dans la nature est le phosphate de calcium $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Dans le corps humain on le retrouve soit sous forme organique soit inorganique. Chez un adulte de 70 kg le phosphate corporel total représente environ 700g (23 mol). Quatre-vingts pourcent est stocké sous forme de cristaux d'hydroxyapatite $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ au niveau du squelette en lui donnant sa rigidité, 9% se trouve au niveau des muscles squelettiques, 10.9% dans les viscères et seulement 0.1% reste au niveau du liquide extracellulaire. Le phosphate est l'anion avec la concentration la plus élevée à l'intérieur de la cellule, soit environ 100 mmol/l. Le rapport de la concentration intracellulaire versus extracellulaire du phosphate est de 100 : 1. La majorité du phosphate

intracellulaire se trouve sous forme organique, liée aux protéines, aux lipides et aux hydrates de carbone. Au niveau plasmatique le phosphate est présent soit sous forme organique ou inorganique. La partie organique, qui représente environ 70% du phosphate plasmatique, est composée par des formes associées à des lipides (surtout phospholipides), protéines et hydrates de carbones. Les 30% inorganique restants sont pour la très grande majorité sous forme d'acide phosphorique agissant comme tampon du sang et aussi au niveau des urines. Le reste du phosphate inorganique est soit lié aux protéines ou complexé avec d'autres électrolytes comme le calcium, le magnésium ou le sodium.

En clinique nous mesurons en général la concentration du phosphate extracellulaire inorganique, dont les valeurs normales se situent entre 0.8 et 1.4 mmol/l pour un adulte (équivalent à 2.5-4.5 mg/dl). Une fluctuation de 0.2 ± 0.03 mmol/l (0.6 ± 0.1 mg/dl) est observée pendant le jour, la valeur minimale étant observée vers 11h00 pour augmenter par la suite jusqu'au plateau à 16h00 et s'élève encore avec le pic maximal entre 01h00 et 03h00 du matin[19]. Cette concentration représente seulement une petite part de la quantité totale du phosphate corporel et ne reflète pas forcément la masse totale effective du phosphate, qui se trouve surtout au niveau osseux. Le taux plasmatique du phosphate varie en fonction de l'âge (plus grand chez les enfants), de l'apport alimentaire, de l'absorption intestinale, de la réabsorption rénale et de la redistribution entre les compartiments extracellulaire et intracellulaire.

b) Fonctions du phosphate

Le phosphate est important à l'intérieur de la cellule pour de nombreuses fonctions aussi bien structurales que métaboliques. Il est un composant essentiel de la membrane lipidique sous forme de phospholipides : phosphatidylcholine, phosphatidylserine, phosphatidylethanolamine et sphingomyéline. Il est aussi un composant des acides nucléiques, des nucléoprotéines, et des cofacteurs enzymatiques comme la nicotinamide diphosphate (NADP). Le phosphate joue un rôle très important comme (dés)activateur de protéines cellulaires via la phosphorylation. Il est impliqué ainsi dans différentes voies de signalisation intracellulaires, comme par exemple au niveau des messagers secondaires adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et guanosinemonophosphate cyclique (GMPc). Il est aussi un élément essentiel de la glyconéogenèse, de la glycolyse, à travers la régulation enzymatique et dans la synthèse de liaisons à haute énergie de l'adénosine triphosphate (ATP) et de la créatinine phosphate, qui représentent le stockage d'énergie utilisé pour de nombreux processus comme la transmission neuronale, le transport des

électrolytes et la contraction musculaire.

Une autre fonction physiologique du phosphate au niveau des érythrocytes est la modulation de l'affinité pour l'oxygène de l'hémoglobine, par le 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG). Finalement d'autres actions du phosphate sont la régulation, via l'activation des facteurs V et X, de la cascade de coagulation, l'agrégation plaquettaire dépendant des phospholipides et de la phospholipase, et une implication dans de nombreuses fonctions du système immunitaire.

c) Absorption et excrétion

L'apport alimentaire journalier de phosphate se situe entre 800 et 1400 mg (20-40 mmol). Les aliments riches en protéines contiennent le plus de phosphate : produits laitiers, œufs, viande et abats, poisson, soda (coca-cola,..) et les céréales.

Le phosphate est absorbé tout le long de l'intestin grêle, principalement dans le duodénum et surtout le jéjunum (environ 60-80%). L'absorption est faite grâce à deux mécanismes : actif et passif. Le premier se réalise à travers un co-transporteur Na/Phosphate dépendant de la concentration intraluminale de sodium. Le deuxième agit par diffusion passive des ions phosphate, qui dépend ainsi de la concentration intraluminale de phosphate et par conséquent de la quantité des apports alimentaires. Le phosphate est aussi excrété au niveau du tube digestif par la salive et les acides biliaires (environ 200 mg par jour) qui sont ensuite réabsorbés pour environ 60%. Il y a donc une absorption nette de 900 mg par jour (pour une prise alimentaire de 1400 mg/jour de phosphate) qui passe de l'intestin au compartiment extracellulaire. Au niveau du squelette l'échange de phosphate résultant de la formation et l'absorption de l'os est d'environ 210 mg par jour. Le turnover entre le milieu intra et extra cellulaire est minime avec environ 100 mg/jour.

Le rein est l'organe qui régule principalement le taux plasmatique du phosphate chez l'adulte. En situation d'homéostasie, l'excrétion rénale du phosphate égalise parfaitement la quantité absorbée au niveau de l'intestin (900 mg/jour si on considère l'apport quotidien susmentionné). Les glomérules filtrent 90% du phosphate plasmatique. Le 10% qui n'est pas filtré est complexé avec des protéines. Dans le tubule proximal, 80% du phosphate puis 10% au niveau du tubule distal sont réabsorbés avec une fraction d'excrétion de 10%. La réabsorption est opérée par un mécanisme dépendant du gradient du sodium, via trois types des co-transporteur Na/Phosphate. Le type I est localisé au niveau de la bordure en brosse apicale des cellules du tubule proximal. Le type III est ubiquitaire et on pense qu'il se localise sur la membrane baso-

latérale des cellules. Le deuxième type de co-transporteur a à son tour trois isoformes : NaPiIIa, NaPiIIb et NaPiIIc. L'isoforme « a » (responsable du 70% de l'absorption du phosphate) et l'isoforme « c » se trouvent uniquement dans la bordure en brosse du tubule proximal, par contre le NaPiIIb est exprimé au niveau des entérocytes. Le seuil de réabsorption rénal par les co-transporteurs atteint un plateau maximal quand la concentration plasmatique du phosphate est à la limite supérieure de la norme. Une fois cette capacité maximale dépassée (cette dernière étant modulable par des stimuli hormonaux) le phosphate sera éliminé dans les urines[18].

Au niveau intestinal un tiers environ du phosphate ingéré n'est pas résorbé et donc éliminé par les selles.

e) Régulation hormonale

Le taux circulants de phosphate sont étroitement régulés par plusieurs hormones[20,21,22].

La parathormone ou PTH, sécrétée au niveau de la glande parathyroïde, agit en diminuant la réabsorption du tubule proximal, augmentant ainsi la phosphaturie. La PTH se lie soit à des récepteurs apicaux qui activent la protéine kinase C (PKC), soit à des récepteurs baso-latéraux qui activent eux aussi la PKC ainsi que la protéine kinase A AMPC dépendante. Grâce à la liaison hormone/récepteur, la PTH stimule l'internalisation des co-transporteurs Na/Pi IIa. En plus cette hormone agit au niveau du squelette en augmentant la résorption osseuse par la stimulation de l'activité ostéoclastique. La PTH joue aussi un rôle comme régulateur positive de la vitamine D, stimulant la synthèse de la 1- α hydroxylase au niveau des tubules rénaux proximaux qui induit ainsi la synthèse de calcitriol (1,25(OH)-Vitamine D₃) à partir de la vitamine D₂. Elle est impliquée dans le contrôle du taux de FGF-23 en l'augmentant. L'hyperphosphatémie stimule la sécrétion de la PTH en augmentant la stabilité de son mRNA et la croissance cellulaire des cellules principales de la parathyroïde[23].

La 1,25(OH)-Vitamine D₃ (Calcitriol) active régule les taux circulants de phosphate en augmentant son absorption intestinale. Le calcitriol change le taux de co-transporteur Na/Pi IIb présent sur la membrane apicale, mais il ne régule pas directement les gènes qui expriment cette protéine, suspectant ainsi la présence d'un facteur intermédiaire pas encore identifié [24]. On estime qu'environ seulement 30% de l'absorption intestinale est régulée par la vitamine D. Le calcitriol agit aussi au niveau de l'os en augmentant la minéralisation osseuse. La vitamine D

augmente la calcémie et la phosphatémie, favorisant indirectement la formation d'os. Par contre elle entraîne directement une augmentation la quantité des ostéoclastes matures et la synthèse des protéines comme la phosphatase alcaline, la collagénase, provoquant une mobilisation du calcium et du phosphate vers le compartiment extracellulaire. Les effets indirects prédominent sur l'action directe au niveau de l'os. La vitamine D inhibe la synthèse de PTH et la prolifération des cellules glandulaires à travers l'activation des récepteurs spécifiques localisés sur les glandes parathyroïdes. Elle régule positivement la production osseuse de FGF-23. La phosphatémie a une aussi fonction régulatrice envers le calcitriol: si elle est abaissée elle stimule la synthèse de 1,25(OH)-Vitamine D₃ et au contraire un taux plasmatique élevé la diminue. La vitamine D répond avant les autres hormones aux changements de l'homostasie du phosphate [25].

Les phosphatonines : FGF-23 (fibroblast growth factor 23), FRP-4 (frizzled-related protein 4), MEPE (matrix extracellular phosphoglycoprotein). Ces hormones plus récemment décrites contrôlent le taux circulant de phosphate en diminuant la réabsorption du tubule proximal aboutissant à une augmentation de la phosphaturie. Le FGF-23 ou phosphatonine est synthétisé principalement par les ostéoblastes et les ostéocytes, et est régulée positivement par le calcitriol indépendamment du taux de phosphate plasmatique. Il agit au niveau rénal en diminuant l'expression des co-transporteurs Na/Pi IIa et IIc, provoquant une perte rénale de phosphate. Le FGF-23 diminue aussi au niveau du tubule proximal la synthèse de 1,25(OH)-Vitamine D₃ en inhibant l'expression de 1-alpha-hydroxylase. Finalement il joue probablement un rôle d'inhibiteur de la sécrétion de PTH.[26]

Les taux circulants de phosphate sont régulés de façon importante par les apports alimentaires. En effet un régime pauvre en phosphore active l'1 α -hydroxylase induisant une élévation du taux de 1,25(OH)-Vitamine D₃ qui régule l'expression de Na/Pi IIb. L'augmentation ainsi de la calcémie provoquée par le gain d'absorption intestinale et l'effet inhibiteur direct du calcitriol diminue la sécrétion de PTH, procurant une baisse de l'excrétion rénale de phosphate et une réduction de la résorption osseuse. A son tour, un régime riche en phosphate produit les effets inverses[27]. Le phosphate alimentaire ainsi que d'autres aspects de l'alimentation interfèrent sur la capacité d'absorption du phosphate. Par exemple, une concentration élevée de calcium intraluminal intestinal précipite le phosphate en créant un sel insoluble. Le même processus se présente avec certains médicaments. Aussi une alimentation riche en magnésium diminue le passage du phosphate de l'intestin au compartiment extracellulaire, altérant la concentration de sodium intraluminal, fondamentale pour le bon fonctionnement des co-transporteurs.

Une augmentation de la phosphaturie est engendrée par des anomalies de concentration plasmatiques des autres électrolytes comme l'hypomagnésémie, l'hypokaliémie et l'hypocalcémie chronique. D'autres hormones comme les glucocorticoïdes et la calcitonine diminuent la réabsorption au niveau des tubules rénaux. Une expansion du volume extracellulaire augmente elle aussi la phosphaturie.

f) Les facteurs qui contribuent à des shifts du milieu extra- vers intra-cellulaire

Toutes les situations à un état anabolique et qui favorisent l'incorporation du phosphate dans les substrats (protéines...) nouvellement synthétisés dans la cellule. .

Les régulateurs principaux sont : l'insuline, le glucose qui provoque la sécrétion d'insuline, le glucagon, les catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine), la calcitonine, l'élévation du pH intracellulaire (secondaire à l'alcalose soit métabolique soit respiratoire)[14,21].

A.2. Clinique de l'hypophosphatémie

Les manifestations cliniques de l'hypophosphatémie sont très nombreuses et peu spécifiques, résultantes de la sévérité, de la chronicité du déséquilibre électrolytique, de la cause et de l'état nutritionnel du patient. La majorité des patients développent les symptômes lorsque les taux plasmatiques de phosphates sont <0.32 mmol/l (hypophosphatémie sévère) surtout quand ils sont associés à une déplétion du phosphate total[9,10,28,29].

L'hypophosphatémie légère (de 0.64 à 0.80 mmol/l) ou modérée (de 0.32 à 0.64 mmol/l) se manifestent par une inappétence et une faiblesse musculaire ou autres symptômes non spécifiques[6,9,14].

Les conséquences d'une phosphatémie sévère dérivent d'une altération du métabolisme minéral et essentiellement de l'épuisement intracellulaire du phosphate qui est un élément essentiel au bon fonctionnement et pour l'intégrité cellulaire et des organes. Au niveau de la cellule les deux effets principaux sont la diminution de 2,3-di-phospho-glycérol (DPG) érythrocytaire et du niveau d'ATP interférant sur la glycolyse. La première répercussion détermine un shift vers la gauche de la courbe de dissociation de l'hémoglobine avec un relargage diminué de l'oxygène au niveau des tissus. L'hypophosphatémie sévère causant la diminution du pool d'énergie biochimique, dont l'ATP, dégenère tous les processus dépendants des substrats phosphatés (liaisons à haute énergie)[9,12,14,28,30].

Les complications dues aux anomalies du métabolisme minéral se répercutent surtout sur le squelette et sur le système rénal. La réponse osseuse secondaire à l'hypophosphatémie est due à une augmentation de la résorption ostéoclastique indépendante de la PTH mais suite à une synthèse accrue de calcitriol. Si cette condition devient chronique, on observe une déminéralisation osseuse ou ostéopénie, avec l'établissement d'une ostéomalacie qui s'accompagne de douleurs osseuses et articulaires. Au niveau rénal, le manque de phosphate réduit la réabsorption de magnésium et de calcium au niveau du tubule distal, instaurant une hypercalciurie favorisée aussi par la déminéralisation osseuse[9,28,31].

Un manque de phosphate par le biais de la déplétion du phosphate intracellulaire affecte de nombreux systèmes comme le système nerveux, le système cardiaque, le système respiratoire et le système hématologique. La symptomatologie pour chaque système est reportée ci-bas[1,5,6,9,10,12,13,14,28,30,31,32].

a) Manifestations neurologiques

L'encéphalopathie métabolique hypophosphatémique secondaire possiblement à une ischémie tissulaire s'objective progressivement avec les symptômes suivants: irritabilité, fatigue, paresthésies, tremblements, dysarthrie, un état confusionnel, des convulsions et parfois coma. Sont aussi décrits parfois des troubles visuels, des symptômes psychiatriques comme une dépression, une apathie, un délire, des idées paranoïdes, ou des hallucinations visuelles et auditives. Une neuropathie périphérique est parfois objectivée et peut ressembler à un syndrome de Guillain-Barré mais uniquement avec des phosphatémies < 0.2 mmol/l[14]. Finalement la symptomatologie peut mimer une encéphalopathie de Wernicke, surtout chez les patients avec une consommation chronique d'alcool[33,34].

b) Manifestations cardiaques

La manifestation la plus classique est une diminution de la contractilité myocardique (lors d'une hypophosphatémie sévère), liée à la baisse des taux d'ATP à l'intérieur des cardiomyocytes aboutissant rarement à une cardiomyopathie congestive. L'hypophosphatémie semble aussi réduire la réponse aux vasopresseurs provoquant une hypotension. Des arythmies ont été identifiées chez des patients hypophosphatémiques, comme la tachycardie ventriculaire. Les conséquences cardiaques susmentionnées sont en partie réversibles avec le retour de la concentration plasmatique dans les limites de la norme.

c) Manifestations respiratoires

L'hypophosphatémie induit une faiblesse musculaire du diaphragme qui induit ou aggrave une insuffisance respiratoire. Il existe une corrélation entre un abaissement des taux sanguins de phosphate et une réduction de la pression inspiratoire maximale. Lors de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère ou d'insuffisance respiratoire chronique l'hypophosphatémie précipite ou aggrave la survenue d'une insuffisance respiratoire. En cas de nécessité d'une assistance par une ventilation mécanique le sevrage est retardé et persiste jusqu'à la correction de l'hypophosphatémie sévère.

d) Manifestations musculaires

L'affection musculaire se manifeste par une myopathie proximale des muscles squelettiques accompagnée de myalgies, d'une fatigue musculaire pouvant aller jusqu'à la paralysie. Le dysfonctionnement des muscles implique aussi la musculature lisse sont à l'origine d'une dysphagie ou d'un iléus. Le développement d'une rhabdomyolyse liée à des dérèglements fonctionnels et structuraux des membranes cellulaires survient en général lors de l'addition d'une hypophosphatémie aiguë sur une déplétion phosphatique sévère et chronique [35].

e) Manifestations hématologiques

Lors d'hypophosphatémie, la membrane érythrocytaire perd sa capacité de déformation en devenant rigide et la durée de vie des globules rouges se raccourcit. Ces deux phénomènes ont comme facteur étiologique la déperdition de l'ATP intracellulaire. Une anémie hémolytique est rare et se présente que dans les hypophosphatémies sévères avec moins de 15% de la quantité normale d'ATP souvent secondaire à des stress qui accroissent les besoins métaboliques des hématies, comme par exemple une acidose métabolique sévère. Le manque d'ATP, qui sert à la contraction des microfilaments responsables des caractéristiques mécaniques des globules blancs induit une dysfonction leucocytaire : anomalies de la phagocytose, de la chimiotaxie et des propriétés bactéricides des leucocytes. Ces répercussions sur le système immunitaire peuvent être une explication des septicémies à germes gram négatifs qui surviennent couramment chez les patients hypophosphatémiques, mais il n'y a pas d'évidence claire pour un risque infectieux accru corrélée à ce trouble électrolytique. Certains auteurs signalent une thrombocytopénie avec des pétéchies et un déficit de rétraction du caillot sanguin.

f) Manifestations métaboliques

Une résistance à l'insuline et la tendance à une intolérance au glucose sont associées à une hypophosphatémie chronique ou sévère. Les deux effets peuvent conduire à une hyperglycémie. La résistance tissulaire à l'insuline peut diminuer la synthèse d'ATP qui à son tour altère la sécrétion de l'hormone. Une acidose métabolique peut-être observée due au fait que la réponse rénale secondaire à l'hypophosphatémie réduit l'excrétion urinaire du phosphate réduisant ainsi l'excrétion des ions d'hydrogène (H⁺).

g) Manifestations rénales

La rhabdomyolyse peut provoquer une nécrose tubulaire aiguë, dont le risque augmente surtout quand le taux de la créatine kinase > 10'000-15'000 U/l. La myoglobine et autres protéines des cellules lysés relâchées dans la circulation peuvent aussi contribuer à la dysfonction rénale.

h) Manifestations cliniques pour les différents sous-groupes de patients hypophosphatémiques

Patients souffrant d'alcoolisme chronique : ces derniers représentent les patients chez qui les conséquences cliniques de l'hypophosphatémie sont importantes parce qu'une déplétion phosphatique globale est déjà présente. Ils ont donc un risque augmenté de développer une rhabdomyolyse, une insuffisance respiratoire et la symptomatologie d'une encéphalopathie métabolique[28,32].

Patients qui reçoivent une alimentation entérale dépourvue de phosphate ou une alimentation parentérale totale (*Refeeding syndrome*) : comme pour les patients alcooliques ils présentent plus fréquemment une hypophosphatémie symptomatique étant donné que les stocks globaux de phosphates sont souvent diminués. Le *refeeding syndrome* s'installe à la suite d'une renutrition entérale, parentérale, voire orale apportée pour faire face à un état de dénutrition ou de jeûne prolongé. Pendant la phase où les apports sont insuffisants l'insuline plasmatique diminue, induisant la production de glucose et corps cétoniques à partir des réserves musculaires et adipeuses et pour garder les électrolytémies dans les normes les concentrations respectives intracellulaires sont épuisées. L'apport nutritionnel provoque une hyperglycémie qui stimule la sécrétion d'insuline et l'activation de la synthèse d'ATP, ce qui entraîne un important déplacement du phosphate de l'extérieur vers l'intérieur des cellules[36].

Une anémie hémolytique aiguë et une dysfonction leucocytaire ont été observées chez ces patients, de même qu'une insuffisance respiratoire et une rhabdomyolyse et des symptômes

neurologiques[4,9,32].

Patients ayant une acidocétose diabétique : généralement l'hypophosphatémie reste la plupart des fois asymptomatique en raison de l'absence d'une déplétion des stocks globaux sous-jacente [28]. Les mécanismes impliqués sont : la polyurie osmotique due à l'hyperglycémie, le traitement par insuline qui induit une stimulation du transport de phosphate à l'intérieur de la cellule, accompagnée par le glucose et le potassium, la restauration de la volémie et la correction de l'acidose (traitement par bicarbonate)[1,30,37].

i) Mortalité et morbidité :

De nombreux auteurs ont décrit une augmentation de la mortalité et de la morbidité suite à une hypophosphatémie [1,2,3,4,5,6,7,10]. Une analyse prospective dans un service de soins intensifs de chirurgie a montré que la mortalité intra hospitalière chez les patients ayant une hypophosphatémie était d'environ de 30%, soit deux fois plus que chez les patients normophosphatémiques (15.2%) [3]. Une analyse rétrospective dans un service de médecine interne hospitalière a démontré une mortalité quatre fois plus élevée que les patients normophosphatémiques [2]. Le taux de mortalité accru associé à une hypophosphatémie a été confirmé dans différents collectifs de patients, comme les patients souffrant d'une infection respiratoire, les patients avec une septicémie ou les patients âgés [7,38]. On peut donc conclure que l'hypophosphatémie peut représenter un marqueur de mauvais pronostic [4,6].

A.3. Pathologies associées à l'hypophosphatémie

Les pathologies étiologiques de l'hypophosphatémie sont divisibles en trois grandes catégories basées sur leur principale altération de l'homéostasie du phosphate[11,39]:

- 1) Redistribution du phosphate du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire. Le mécanisme sous-jacent est l'augmentation de la glycolyse et du métabolisme des hydrates de carbone. Cette catégorie de pathologies représente la cause la plus fréquente d'hypophosphatémie à l'hôpital[6,9,31] ;
- 2) Diminution de l'absorption intestinale du phosphate ;
- 3) Augmentation de l'excrétion urinaire du phosphate.

Les deux dernières catégories peuvent causer une hypophosphatémie aussi bien aiguë que chronique, par rapport à la première qui n'engendre qu'une dysélectrolytémie aiguë[10]. Le **tableau 1** montre les causes de l'hypophosphatémie que nous venons de décrire

Voir références [1,5,6,9,10,11,12,13,14,29,30,31,32,36,37,39,40,41,42,43,44,45,46].

Patients alcooliques : plusieurs facteurs, faisant partie des trois catégories susmentionnées, sont à l'origine de l'hypophosphatémie chez ces patients. Ils souffrent d'une malnutrition qui diminue les apports de phosphate alimentaire, qui provoque une carence en vitamine D instaurant un hyperparathyroïdisme secondaire. Ils peuvent souffrir aussi des vomissements et de diarrhées. Ils présentent souvent une hypomagnésémie qui à son tour stimule la phosphaturie. Pendant une hospitalisation de nombreuses étiologies d'un shift intracellulaire s'enchaînent : la sécrétion d'insuline suite à la renutrition, l'alcalose respiratoire dû à une hyperventilation accompagnant le sevrage. L'alcool produit induit aussi une dysfonction au niveau rénal provoquant une perte de phosphate [9,12,14,37].

Patients avec BPCO et asthme : l'hyperventilation causant l'alcalose respiratoire et le traitement des exacerbations par bronchodilatateurs (beta 2 mimétiques), corticoïdes, dérivés de la xanthine et éventuellement une ventilation, mécanique ou non, peuvent amener à l'hypophosphatémie par un shift intracellulaire et l'augmentation de l'excrétion rénale [6,14,37].

A.4. Prévalence et incidence de l'hypophosphatémie

La prévalence de l'hypophosphatémie change considérablement entre les différents groupes de patients ou selon les valeurs plasmatiques utilisées comme définition du trouble électrolytique. Nous reportons ici les incidences ou les prévalences observées dans différentes services de médecine en fonction de différents seuils de concentration plasmatique.

- Phosphatémie < 0.8 mmol/l : l'hypophosphatémie est trouvée généralement chez 1 à 5% des tous les patients hospitalisés [6]. L'incidence de la phosphatémie < 0.70 mmol/l chez les patients admis à l'hôpital est de 3.1% selon Larsson et al. [47]. Pour d'autres auteurs qui ont défini l'hypophosphatémie comme < 0.64 mmol/l l'incidence trouvée est de 2.2% dans la population d'un hôpital général [48]. Si on regarde plus spécifiquement les différents services, on constate une incidence augmentée chez les patients hospitalisés dans les soins intensifs de chirurgie (28.8% pour < 0.80 mmol/l) [3] de médecine (33.9% pour < 0.65 mmol/l) [49], de maladies infectieuses (29% pour < 0.80 mmol/l) [42] ou de gériatrie (14.1% [50], 29% pour < 0.80 mmol/l [38]). Si par contre on analyse des catégories de patients on note que l'hypophosphatémie est prévalente chez les personnes ayant une consommation de alcool chronique (30.4% pour < 0.80 mmol/l),

une BPCO (21% pour ≤ 0.80 mmol/l), un traumatisme sévère (75% pour < 0.80 mmol/l), une infection (65% pour < 0.80 mmol/l) et une septicémie (80% pour < 0.80 mmol/l)[12].

- Hypophosphatémie sévère (<0.32 mmol/l). Ce trouble électrolytique grave a une prévalence plus basse qui varie entre 0.24% (hôpital général) [8] et 0.43% [2] chez les patients hospitalisés. Camp et al. ont déterminé la prévalence pour certains sous-groupes de personnes hospitalisées : 0.91% chez les patients alcooliques; 2.4% chez les patients avec septicémie, 10.4% chez les patients souffrant de malnutrition, et 14.6% chez les patients avec acidocétose [2]. La prévalence peut être sous-estimée pour au moins deux motifs: parce qu'elle ne fait pas partie des analyses chimiques de routine et aussi parce-que l'incidence de l'hypophosphatémie augmente en cours d'hospitalisation de telle manière qu'un dosage unique peut amener à une sous-estimation [1,12]. En faveur de la première explication, on a constaté une élévation de l'incidence par rapport aux valeurs rapportées dans la littérature si la phosphatémie est systématiquement mesurée[14].

B.MÉTHODOLOGIE

B.1. Patients

Cette étude rétrospective a porté sur les patients hospitalisés dans le service de médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV, Lausanne) entre les années 2008 et 2010. Les patients suivis en ambulatoire ont été exclus. Cette étude a été acceptée par la commission d'éthique clinique du CHUV qui a accordé la permission de consulter les dossiers électroniques des patients avec une hypophosphatémie.

B.2. Variables recueillies

Pour chaque patient nous avons aussi obtenu les données sur l'âge et le sexe.

Nous avons obtenu de la part du Laboratoire Central de Chimie Clinique (LCC) l'ensemble des mesures de phosphate chez les patients hospitalisés en médecine interne entre 2008 et 2010. Chez les patients hospitalisés à plusieurs reprises, nous n'avons tenu compte que du premier séjour hospitalier de chaque année et lorsque plusieurs valeurs de phosphate plasmatiques étaient à disposition par hospitalisation, nous avons tenu compte uniquement de la première

valeur du séjour hospitalier (si elles étaient dans les limites de la norme) ou de la première valeur basse. Pour les besoins de cette étude nous avons analysé uniquement les hypophosphatémies sévères définies par une valeur de phosphatémie plasmatique ≤ 0.35 mmol/l. Pour les patients ayant présenté plusieurs valeurs de phosphate en-dessous de 0.35 mmol/l, la valeur la plus basse a été retenue. Ainsi nous avons identifié tous les patients avec une hypophosphatémie sévère durant cette période de 3 ans.

Par ailleurs nous avons obtenu du LCC en plus les résultats des taux plasmatiques des variables suivantes : calcium, albumine, créatinine, bicarbonate veineux, glucose et acide urique. Nous avons obtenu ces valeurs si elles étaient disponibles durant le même séjour hospitalier pendant lequel le phosphate plasmatique a été mesuré.

Pour chaque patient avec hypophosphatémie sévère (≤ 0.35 mmol/l), nous avons recherché et relevé les causes et les pathologies associées au trouble électrolytique en nous basant sur le dossier médical informatisé des patients. La recherche des causes s'est basée sur l'étude de la lettre de sortie du patient concerné. Dans certains cas, en raison de l'absence d'informations étiologiques suffisantes par rapport à l'hypophosphatémie, la recherche des données a été complétée par la consultation des notes de suite écrites durant l'hospitalisation.

B.3. Analyse statistique

Afin de déterminer les caractéristiques des patients avec hypophosphatémie sévère, nous avons comparé ces derniers à un groupe contrôle qui inclut uniquement les patients avec des valeurs normales de phosphate plasmatique (0.8-1.4 mmol/l). La valeur de phosphatémie déterminante pour chaque patient normophosphatémique est la première valeur obtenue de l'ensemble des valeurs normales durant l'hospitalisation.

Pour pouvoir calculer la prévalence des patients avec une hypophosphatémie sévère nous avons divisé le nombre de patients avec une hypophosphatémie à ≤ 0.35 mmol/l par le nombre total de patients qui ont eu une ou plusieurs mesures de phosphatémie durant la période de suivi.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec la version 12.0 du logiciel Stata pour Windows (Stata Corp, College Station, TX, USA). Les résultats ont été exprimés comme la moyenne \pm déviation standard ou comme le nombre de sujets et (pourcentage). Les comparaisons entre les deux groupes ont été faites par test de Student ou test nonparamétrique de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives et par test de chi carré pour les variables qualitatives. L'analyse

multivariée a été conduite en utilisant une régression logistique et les résultats ont été exprimés en odds ratio (OR) et [intervalle de confiance à 95 %]. La signification statistique a été considérée pour une valeur $p < 0.001$.

C. RÉSULTATS

C.1. Prévalence

Le nombre total de phosphatémies mesurées dans toutes les unités du service de médecine interne du CHUV entre 2008 et 2010 était de 32,398, avec seulement 113 valeurs avec une phosphatémie ≤ 0.35 mmol/l. Ceci représente 0.35% du total des examens demandés. Le nombre des patients qui ont bénéficié au moins une fois de cette mesure pendant la période prise en considération est de 6401, dont 84 sont des patients avec hypophosphatémie sévères.

La prévalence des patients ayant présenté au moins une valeur de phosphatémie ≤ 0.35 mmol/l pendant l'hospitalisation est de 1.3% sur les trois années cumulées (**Tableau 2**).

C.2. Etude cas-contrôles

En plus des 84 patients avec une hypophosphatémie sévère (cas), nous avons sélectionné 3165 contrôles normophosphatémiques durant toute la durée du séjour. Ces derniers représentent 49.4% de l'ensemble des patients avec une mesure de la phosphatémie. Les caractéristiques de ces 2 groupes sont résumées dans le **Tableau 3**.

Les caractéristiques démographiques sont semblables entre les 2 groupes. Les analyses de laboratoires mettent en évidence que, sauf pour la glycémie, les valeurs des autres paramètres sont plus basses chez les patients du groupe des patients hypophosphatémiques, mettant en évidence surtout une hypocalcémie et une hypoalbuminémie.

En analyse univariée on met en évidence un taux significativement ($p < 0.001$) plus bas de magnésium, potassium, calcium et albumine plasmatiques chez des sujets avec une hypophosphatémie sévère (**Tableau 3**). Par contre en analysant les paramètres biologiques dans une régression logistique de façon multivariée, seules l'hypokaliémie, l'hypocalcémie et l'hypomagnésémie sont positivement et significativement associées à l'hypophosphatémie (**Tableau 4**). Le nombre des mesures de bicarbonate et d'acide urique est insuffisant pour permettre une analyse statistique correcte.

C.4. Pathologies associées à l'hypophosphatémie sévère.

Chez les 84 patients avec hypophosphatémie sévère nous avons retrouvé les étiologies suivantes, classées par ordre décroissant de fréquence: dénutrition sévère, 59.5% ; dialyse, 34.5% ; diarrhées chroniques, 23.8% ; consommation chronique d'alcool, 21.4% ; syndrome de renutrition inappropriée (*refeeding syndrome*), 20.3% et hyperparathyroïdisme primaire, 4.8% (**Graphique 1**). La somme des pourcentages est supérieure à 100% car plusieurs patients cumulent les étiologies.

Les autres causes moins fréquentes étaient, par ordre décroissant de fréquence : décompensation diabétique acido-cétonique (n=4) ; traitement par l'acétate de calcium (n=4) ; acidose métabolique (n=4) ; vomissements (n=4) ; alcalose respiratoire (n=3) ; malabsorption (n=2) ; hypercalcémie (n=2), et d'autres situations cliniques présentes au maximum chez un patient, comme par exemple un syndrome de Fanconi induit par tenovir. Cette catégorie « autre » comprend 31 patients, ce qui correspond à 37.3% du collectif total.

Il est important de relever que la majorité des patients présente plusieurs causes concomitantes à l'origine de leur hypophosphatémie sévère. Plus précisément 55.4% ont deux ou trois étiologies, soit respectivement 34 et 12 patients si on prend en compte les 6 étiologies les plus fréquentes. Si on rajoute les pathologies groupées sous « autre » ce nombre est encore plus élevé. Les personnes ayant plus d'une seule étiologie représentent 70% avec un nombre non négligeable qui a au moins trois étiologies (26.0%) lorsqu'on prend en considération toutes les étiologies. Le **Graphique 2a** récapitule les pourcentages des patients avec une ou plusieurs causes d'hypophosphatémie et se base seulement sur les six principales étiologies reportées plus haut. Le **Graphique 2b** représente la répartition des patients avec une ou plusieurs causes considérant cette fois-ci toutes les étiologies.

Ces graphiques illustrent la très grande fréquence de l'agrégation de plusieurs causes chez les patients avec hypophosphatémie sévère. Ceci est particulièrement vrai pour la dénutrition (n=50) qui est retrouvée seulement chez 9 patients comme la seule cause alors qu'elle est présente vingt-neuf fois chez les patients qui présentent deux étiologies concomitantes. Ce diagnostic est associé au syndrome de renutrition inappropriée chez 9 patients, à la dialyse chez 8 patients et à la consommation chronique d'alcool chez 6. Le syndrome de renutrition inappropriée et la consommation chronique d'alcool sont les deux causes les plus fréquentes chez ce groupe des patients après la dénutrition. En effet le 70% des patients qui souffrent du syndrome de renutrition inappropriée sont retrouvés chez les sujets ayant deux causes simultanées

d'hypophosphatémie sévère.

A l'inverse la dialyse et l'hyperparathyroïdie sont retrouvées souvent comme seule cause associée à l'hypophosphatémie sévère. La dialyse est l'étiologie la plus fréquente chez les patients qui ont une seule cause d'hypophosphatémie.

D. DISCUSSION

Notre étude a analysé la prévalence et les causes de l'hypophosphatémie sévère dans un service de médecine d'un hôpital universitaire. Nous avons pu mettre en évidence une prévalence de ce trouble électrolytique de 1.3% sur une période cumulée entre 2008 et 2010. Cette valeur est plus élevée que celle rapportée lors d'observation antérieures qui montrent une prévalence variant entre 0.24% selon King et al. [8] et 0.43% selon Camp et al. [2]. Dans une étude menée en Afrique du Sud Hoffmann et al. ont observé une prévalence de 1.90% pour une hypophosphatémie < 0.5 mmol/l [51]. Néanmoins il est difficile de comparer ces chiffres en raison de la différence des seuils d'hypophosphatémie ou de la typologie des services hospitaliers dans lesquels les études ont été menées. Il est assez probable que notre prévalence sous-estime le nombre total des patients avec ce trouble électrolytique car cet examen est rarement demandé en routine. Nous avons aussi observé qu'un grand nombre de phosphatémies étaient mesurées chez un nombre limité de patients. Une des explications est que les mesures répétées se font pour le suivi de la correction du déséquilibre électrolytique (monitorage rapproché) ou lors de la dialyse. Hoffman et al. ont montré dans leur étude qu'une mesure du phosphate était demandée plus d'une fois chez environ la moitié des sujets avec une phosphatémie < 0.5 mmol/l [51].

Il nous semble qu'un dosage de la phosphatémie devrait être considéré en présence d'une dénutrition, d'une consommation chronique d'alcool ou en cas de dialyse. Une sensibilisation des médecins dans les services hospitaliers à évaluer ce paramètre dans ces situations particulières serait judicieuse, car l'hypophosphatémie est associée à une morbi-mortalité augmentée [1,2,3,4,5,6,7].

D.1. Causes d'hypophosphatémie

Une grande partie des patients avec une hypophosphatémie sévère dans le service de médecine du CHUV souffrent d'un état nutritionnel précaire, et de surcroît souvent associé avec d'autres pathologies. Camp et al ont calculé un odds ratio de plus de 60 de développer une hypophosphatémie sévère chez les patients avec dénutrition sévère [2]. Les pathologies les plus

fréquemment associées sont la consommation chronique d'alcool, le syndrome de renutrition inappropriée et les diarrhées chroniques. Hoffmann et al. ont mis en évidence qu'un syndrome de renutrition inappropriée était impliqué dans 10% des cas d'hypophosphatémie sévère et que dans 30% des cas ce syndrome apparaissait chez des patients avec une histoire de diarrhée chronique et plus rarement un état de dénutrition sévère ou un marasme [51]. Dans notre échantillon le syndrome de renutrition inappropriée est le plus fréquemment retrouvé (20%) ; il est souvent associé à la dénutrition, mais beaucoup moins aux diarrhées chroniques.

D'autres causes associées à une hypophosphatémie en médecine interne sont la bronchopneumopathie obstructive (BPCO) sévère, les patients avec septicémie ou acido-cétose diabétique [1,14,37,42]. Ces dernières n'apparaissent pratiquement pas dans notre collectif, possiblement car il s'agit plutôt de situation de soins intensifs (acidocétose diabétique et BPCO nécessitant une ventilation assistée) ou que la mesure du phosphate plasmatique est rarement demandée dans ces situations. On retrouve aussi dans la littérature comme étiologies de l'hypophosphatémie l'anorexie mentale, les patients en post opératoires, spécialement ceux qui ont subi une opération de by-pass jéjunal, les personnes qui font un grève de la faim et les patients qui présentent un syndrome de kwashiorkor ou un marasme nutritionnel [1,14,36,40]. Ces causes n'apparaissent pas dans notre analyse, en raison du fait qu'elles ne se retrouvent pas dans un service de médecine interne.

De façon en partie surprenante nous avons observé un nombre non négligeable d'hypophosphatémies liées à la dialyse. Il s'agit de la conséquence de l'utilisation de bains de dialyse sans phosphate dans le but de diminuer l'hypophosphatémie retrouvée chez le sujet avec insuffisance rénale chronique. Par contre, lorsque le patient dialysé est dénutri, cela peut aboutir à une hypophosphatémie sévère [46,52].

D.2. Etude Cas-contrôle

En comparant le groupe des patients avec hypophosphatémie sévère avec le groupe contrôle nous avons vu que ni l'âge ou le sexe n'influencent la survenue de l'hypophosphatémie sévère, et ils ne sont par conséquent pas des paramètres prédictifs. Ceci contraste avec d'autres études qui reportent que l'incidence de l'hypophosphatémie augmente avec l'âge, surtout au-delà de 65 ans [38,50]. Par ailleurs des taux diminués d'autres électrolytes, comme l'hypokaliémie, l'hypocalcémie et l'hypomagnésémie étaient significativement associés à l'hypophosphatémie sévère. A notre connaissance, peu d'études ont cherché à analyser les associations entre

hypophosphatémie et d'autres troubles électrolytiques. Nos résultats sont en accord avec ceux de Sumukudas et al. qui ont constaté que l'hypokaliémie était significativement associée à l'hypophosphatémie [38]. De même, Wesinger et al. ont montré une association entre hypomagnésémie et hypophosphatémie [31].

D.3. Limites

Il faut mentionner ici plusieurs limites à notre étude. Du fait de son caractère rétrospectif, nous avons dû nous limiter aux patients chez lesquels le clinicien a jugé utile de mesurer la phosphatémie plasmatique. La prévalence de l'hypophosphatémie est par conséquent très probablement sous-estimée. D'autre part, la description des causes d'hypophosphatémie n'est pas toujours clairement documentée dans le dossier médical, même s'il s'agit d'un marqueur important de morbi-mortalité. Nous avons ainsi dû chercher les causes probables du trouble électrolytique en nous basant sur la liste de comorbidités du patient ou les notes de suite. Finalement il faut indiquer qu'il n'y a pas de définition standardisée de certains diagnostics comme la dénutrition ou les diarrhées chroniques dans les lettres de sortie.

E. CONCLUSION

L'hypophosphatémie sévère est un trouble électrolytique dangereux associé à une morbi-mortalité élevée [2,3]. La prévalence est rare dans un service de médecine interne, mais reste très probablement sous-diagnostiquée vu qu'elle n'est pas associée à une symptomatologie spécifique, qu'il ne s'agit pas d'une mesure biologique de routine et probablement que le rôle du phosphate est moins bien connu de la part des médecins [9]. Un diagnostic retardé ou manqué de ce trouble électrolytique peut avoir des conséquences graves pour le patient.

Dans notre travail nous avons observé que dans notre service de médecine il y a certains diagnostics qui sont beaucoup plus souvent que d'autres associés à ce trouble électrolytique en particulier la dénutrition avec son pendant le syndrome de renutrition inappropriée et la consommation chronique d'alcool. Finalement les patients sous dialyse sont aussi beaucoup plus à risque. Il nous semble important de sensibiliser les médecins de premier recours de mesurer le phosphate plasmatique dans le suivi de ces patients à risque de développer ce trouble électrolytique.

F. BIBLIOGRAPHIE

1. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, Roos AN, Spronk PE, Schultz MJ. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. *Crit Care*. 2010;14(4):R147. Epub 2010 Aug 3.
2. Camp MA, Allon M. Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Miner Electrolyte Metab*. 1990;16(6):365-8.
3. Zazzo JF, Troché G, Ruel P, Maintenant J. High incidence of hypophosphatemia in surgical intensive care patients: efficacy of phosphorus therapy on myocardial function. *Intensive Care Med*. 1995 Oct;21(10):826-31.
4. Brunelli SM, Goldfarb S. Hypophosphatemia: clinical consequences and management. *J Am SocNephrol*. 2007 Jul;18(7):1999-2003. Epub 2007 Jun 13.
5. Amanzadeh J, Reilly RF Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat ClinPractNephrol*. 2006 Mar;2(3):136-48.
6. Shiber JR, Mattu A. Serum phosphate abnormalities in the emergency department. *J Emerg Med*. 2002 Nov;23(4):395-400.
7. Shor R, Halabe A, Rishver S, Tilis Y, Matas Z, Fux A et al. Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor. *Ann Clin Lab Sci*. 2006 Winter;36(1):67-72.
8. King AL, Sica DA, Miller G, Pierpaoli S. Severe hypophosphatemia in a general hospital population. *South Med J*. 1987 Jul;80(7):831-5.
9. Subramanian R, Khardori R. Severe hypophosphatemia. Pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2000 Jan;79(1):1-8.
10. Imel EA, Econs MJ. Approach to the hypophosphatemic patient. *J ClinEndocrinolMetab*. 2012 Mar;97(3):696-706.
11. UpToDate [En ligne]. Agus Z A. Causes of hypophosphatemia. Thistopic last uptodated: 2010 Jun.[cite le 11 décembre 2012] Disponible: <http://www.uptodate.com/contents/causes-of-hypophosphatemia>.
12. Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med*. 2005 Oct;118(10):1094-101
13. Bugg NC, Jones JA. Hypophosphataemia. Pathophysiology, effects and management on the intensive care unit. *Anaesthesia*. 1998 Sep;53(9):895-902.
14. Sibai, K, Rizzoli, R. L'hypophosphatémie: quelle importance, quand et comment la corriger? *Swiss Medical Forum* 2005 Sept;5(47):1163-1170.

15. DiMeglio LA, White KE, Econs MJ. Disorders of phosphate metabolism. *EndocrinolMetabClin North Am.* 2000 Sep;29(3):591-609.
16. Moe SM. Disorders of calcium, phosphorus, and magnesium. *Am J Kidney Dis.* 2005 Jan;45(1):213-8.
17. Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care.* 2008 Jun;35(2):215-37, v-vi.
18. Walter F. Boron, Emile L. Boulpaep. *Medical physiology: a cellular and molecular approach.* Updated ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2005.
19. Portale AA, Halloran BP, Morris RC Jr. Dietary intake of phosphorus modulates the circadian rhythm in serum concentration of phosphorus. Implications for the renal production of 1,25 dihydroxyvitamin D. *J Clin Invest.* 1987 Oct;80(4):1147-54.
20. Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med.* 2010;61:91-104.
21. Penido MG, Alon US. Phosphate homeostasis and its role in bone health. *PediatrNephrol.* 2012 Nov;27(11):2039-48. doi: 10.1007/s00467-012-2175-z. Epub 2012 May 3.
22. UpToDate [En ligne]. Rose B D, Post T W. Chapter 6F: Hormonal regulation of calcium and phosphate balance. This topic last updated: 2012 Sep. [cité le 11 décembre 2012] Disponible: http://www.uptodate.com/contents/chapter-6f-hormonal-regulation-of-calcium-and-phosphate-balance?source=search_result&search=%22Chapter+6F%3A+Hormonal+regulation+of+calcium+and+p+phosphate+balance%22&selectedTitle=1~150
23. UpToDate [En ligne]. Fuleihan G, Brown. Parathyroid hormone secretion and action. This topic last updated: 2012 Aug.[cité le 11 décembre 2012] Disponible: http://www.uptodate.com/contents/parathyroid-hormone-secretion-and-action?source=see_link#H6
24. Fleet J C, Schoch R D. Chapter 19: Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium and phosphate absorption by vitamin D. Dans: Feldman D, Pike J W; Adams J S. *Vitamin D*, 3th ed. [Internet]. London: Elsevier Inc; 2011 [cité le 11 décembre 2012]. Disponible: <http://books.google.ch/books?hl=fr&lr=&id=w7hMAFmsM84C&oi=fnd&pg=PA349&dq=Vitamin+D+ab+orption+phosphate&ots=AocTot4vIK&sig=4CxnLnz9ebgP4NVMWHkTGeq4LK0#v=onepage&q=Vitamin%20D%20absorption%20phosphate&f=false>
25. UpToDate [En ligne]. Agus Z S. Metabolism of vitamin D. This topic last updated: 2012 Mar. [cité le 11 décembre 2012]Disponible: http://www.uptodate.com/contents/metabolism-of-vitamin-d?source=see_link#H3
26. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y et al. T. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2004 Mar;19(3):429-35.

27. M. Levi, M. Lotscher, V. Sorribas, M. Custer, M. Arar, B. Kaissling et al. Cellular mechanisms of acute and chronic adaptation of rat renal P(i) transporter to alterations in dietary P(i). *AJP Renal Physiol* 1994 Nov; 267(5): 900-908.
28. UpToDate [En ligne]. Agus Z A. Signs and symptoms of hypophosphatemia. This topic last updated: 2012 Apr. [cité le 11 décembre 2012]. Disponible: <http://www.uptodate.com/contents/signs-and-symptoms-of-hypophosphatemia>
29. Assadi F. Hypophosphatemia: an evidence-based problem-solving approach to clinical cases. *Iran J Kidney Dis*. 2010 Jul;4(3):195-201.
30. Ditzel J, Lervang HH. Disturbance of inorganic phosphate metabolism in diabetes mellitus: clinical manifestations of phosphorus-depletion syndrome during recovery from diabetic ketoacidosis. *Diabetes MetabSyndrObes*. 2010 Sep 20;3:319-24.
31. Weisinger JR, Bellorín-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet*. 1998 Aug 1;352(9125):391-6.
32. James P. Knochel. Hypophosphatemia. *West J Med*. 1981 Jan; 134(1): 15–26.
33. Siddiqui MF, Bertorini TE. Hypophosphatemia-induced neuropathy: clinical and electrophysiologic findings. *Muscle Nerve*. 1998 May;21(5):650-2.
34. Jansen A, Velkeniers B. Neurological involvement in a case of hypophosphatemia. *Eur J Intern Med*. 2003 Aug;14(5):326-328.
35. Kutlu AO, Kara C, Cetinkaya S. Rhabdomyolysis without detectable myoglobinuria due to severe hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis. *PediatrEmerg Care*. 2011 Jun; 27(6):537-8.
36. Barras-Moret A.C., Guex E., Coti Bertrand P. Refeeding syndrome: Prevention is the key to the treatment. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 2011 Jun;25(2): 86-90.
37. Miller DW, Slovis CM. Hypophosphatemia in the emergency department therapeutics. *Am J Emerg Med*. 2000 Jul;18(4):457-61.
38. Sumukadas D, Jenkinson F, Witham MD. Associations and consequences of hypophosphataemia in older hospitalised women. *Age Ageing*. 2009 Jan;38(1):112-5. Epub 2008 Nov 4.
39. UpToDate. [En ligne]. Agus Z S. Diagnosis and treatment of hypophosphatemia. This topic last updated: 2010 Sep. [cité le 11 décembre 2012]. Disponible : <http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-treatment-of-hypophosphatemia>
40. Mehanna H, Nankivell PC, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome--awareness, prevention and management. *Head Neck Oncol*. 2009 Jan 26;1:4.
41. Paleologos M, Stone E, Braude S. Persistent, progressive hypophosphataemia after voluntary

- hyperventilation. *ClinSci (Lond)*. 2000 May;98(5):619-25.
42. Håglin L, Burman LA, Nilsson M. High prevalence of hypophosphataemia amongst patients with infectious diseases. A retrospective study. *J Intern Med*. 1999 Jul;246(1):45-52.
 43. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Medication-induced hypophosphatemia: a review. *QJM*. 2010 Jul;103(7):449-59. Epub 2010 Mar 30.
 44. Lee R, Weber TJ. Disorders of phosphorus homeostasis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010 Dec;17(6):561-7
 45. Ritz E, Haxsen V, Zeier M. Disorders of phosphate metabolism--pathomechanisms and management of hypophosphataemic disorders. *Best Pract Res ClinEndocrinolMetab*. 2003 Dec;17(4):547-58.
 46. Hothi DK, Harvey E, Piva E, Keating L, Secker D, Geary DF. Calcium and phosphate balance in adolescents on home nocturnal haemodialysis. *PediatrNephrol*. 2006 Jun;21(6):835-41. Epub 2006 Apr 1.
 47. Larsson L, Rebel K, Sörbo B. Severe hypophosphatemia--a hospital survey. *Acta Med Scand*. 1983;214(3):221-3.
 48. Betro M.G, Pain R.W. Hypophosphataemia and hyperphosphataemia in a hospital population. *Br Med J*. 1972;1:273-276.
 49. Marik PE, Bedigian MK. Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit. A prospective study. *Arch Surg*. 1996 Oct;131(10):1043-7.
 50. Kagansky N, Levy S, Koren-Morag N, Berger D, Knobler H. Hypophosphataemia in old patients is associated with the refeeding syndrome and reduced survival. *J Intern Med*. 2005 May;257(5):461-8.
 51. Hoffmann M, Zemlin AE, Meyer WP, Erasmus RT. Hypophosphataemia at a large academic hospital in South Africa. *J ClinPathol*. 2008 Oct;61(10):1104-7.
 52. Albalate M, Gruss E, Hernández J, Caramelo C. Hypophosphatemia in dialysis units. [Article en espagnol]. *Nefrologia*. 2003;23(3):252-6.

G. TABLEAUX

Tableau 1. Causes de l'hypophosphatémie subdivisées en quatre grandes catégories selon le mécanisme prépondérant sous-jacent.

1.Redistribution du phosphate à partir du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire

- Réalimentation par nutrition entérale ou parentérale totale : stimulation de la sécrétion d'insuline.
- Syndrome de renutrition inappropriée.
- Alcalose respiratoire : élève le pH intracellulaire, cette alcalinisation active la phosphofructokinase qui augmente l'utilisation de phosphate à l'intérieur de la cellule. Sepsis, ventilation mécanique, goutte aiguë, attaque de panique, coup de chaleur, surdosage de salicylate, coma dû à une encéphalopathie hépatique, sevrage alcoolique, syndrome malin des neuroleptiques.
- Acidocétose diabétique.
- Perfusion de carbohydrates : glucose, fructose, glycerol et lactate.
- Hormones et autres facteurs : insuline (traitement de l'acidocétose diabétique ou de l'hyperglycémie), glucagon, catécholamines (Noradrénaline, Dopamine, Agonistes β_2), stéroïdes, dérivés de la xanthine.
- Brûlures graves (troisième degré).
- Prolifération ou consommation cellulaire accélérée : leucémie aiguë (crise blastique), lymphome de Burkitt, *hungrybone syndrome* (survient le plus souvent à la suite d'une parathyroïdectomie, provoquant une importante déposition osseuse de phosphate et calcium), traitement par érythropoïétine

2. Diminution de l'absorption intestinale du phosphate

- Alcoolisme chronique.
- Malabsorption : maladie de Crohn, entérite radique, syndrome de l'intestin court.
- Réduction sévère du phosphate alimentaire : anorexie, boulimie ou famine.
- Abus d'antiacides liant le phosphate (composés par aluminium, magnésium ou calcium).
- Déficit en vitamine D: absorption et apport insuffisants, exposition au soleil inadéquate.

- Diarrhée sécrétoire ou chronique.
- Stéatorrhée.
- Vomissement.
- Médicaments : sels de calcium.
- Aspiration nasogastrique.

3. Augmentation de l'excrétion urinaire du phosphate

- Médié par FGF-23 : Maladies génétiques avec altérations de la synthèse et fonction du FGF-23 (très rare). TIO (tumor-induced osteomalacia) : tumeurs surtout bénignes et souvent mésoenchymateux de type tissu conjonctif mixte (l'hémangiopéricytome).
- Non-médié par FGF-23 : Hyperparathyroïdisme primaire et secondaire (associé à une hypocalcémie et une fonction rénale normale). HHRH (hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria): mutation du co-transporteur Na/P IIc.
- Défaillances des tubules rénaux. Syndrome de Fanconi. Causes génétiques : maladie de Dent, cystinose, mutation du co-transporteur Na/P IIa, maladie de Wilson, intolérance héréditaire au fructose. Causé par les médicaments : toluène, streptozocine, ifosfamide, cisplatine, tétracyclines, aminoglycosides, antirétroviraux (tenofovir, adefovir), et imatinib. Autres causes : myélome multiple, métaux lourds. Alcoolisme chronique.
- Diurétiques : inhibition de l'anhydrase carbonique. Acetazolamide, thiazide, diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide).
- Carence en ou résistance à la vitamine D.
- Acidose métabolique.
- Traitement par glucocorticoïdes ou minéralocorticoïdes.
- PTH related protein (PTHrp) : Paraneoplasique.
- Carence en magnésium.

4. Autre

- Dialyse

Tableau 2. Prévalence de l'hypophosphatémie sévère dans le service de Médecine Interne du CHUV, selon l'année.

Année	Nombre de patients avec une ou plusieurs mesures de phosphatémie	Nombre de patients avec hypophosphatémie sévère	Prévalence
2008	2373	35	1.5%
2009	2531	25	1.0%
2010	3339	28	0.8%
2008-2010	6401	84	1.3%

Tableau 3. Caractéristiques démographiques et biologiques des patients avec hypophosphatémie sévère (cas) et normophosphatémiques (contrôles).

	N contrôles	N cas	Contrôles	Cas	T-test (p-value)	KW (p-value)
Femmes (%)	3165	84	1480 (46.8)	40 (47.6)		0.02 (0.88) §
Age (années)	3165	84	65.4 ± 18.4	65.1 ± 18.3	0.16 (0.87)	0.01 (0.91)
Phosphate (mmol/l)	3165	84	1.07 ± 0.15	0.28 ± 0.06	46.81 (<0.001)	245.5 (<0.001)
Créatinine (µmol/l)	2764	84	100 ± 66	90 ± 62	1.40 (0.16)	2.46 (0.12)
Potassium (mmol/l)	2677	83	4.06 ± 0.52	3.63 ± 0.63	7.36 (<0.001)	47.68 (<0.001)
Calcium (mmol/l)	2524	74	2.23 ± 0.17	2.08 ± 0.32	7.57 (<0.001)	44.01 (<0.001)
Albumine (g/l)	2166	42	36.3 ± 6.5	30.4 ± 6.8	5.81 (<0.001)	20.07 (<0.001)
Magnésium (mmol/l)	1065	37	0.82 ± 0.14	0.72 ± 0.23	4.24 (<0.001)	8.67 (<0.005)
Bicarbonate (mmol/l)	98	3	23.5 ± 4.6	21.1 ± 3.6	0.90 (0.37)	1.00 (0.32)
Glucose (mmol/l)	1304	40	6.12 ± 2.40	6.39 ± 2.28	0.68 (0.49)	1.96 (0.16)

Résultats exprimés en nombre de personnes et (%) ou en moyenne ± écart-type. Analyse statistique univariée réalisée par le test de Student et le test de Kruskal-Wallis (KW), sauf §, effectué par le test du chi-deux.

Tableau 4. Analyse multivariée des facteurs associés à l'hypophosphatémie sévère.

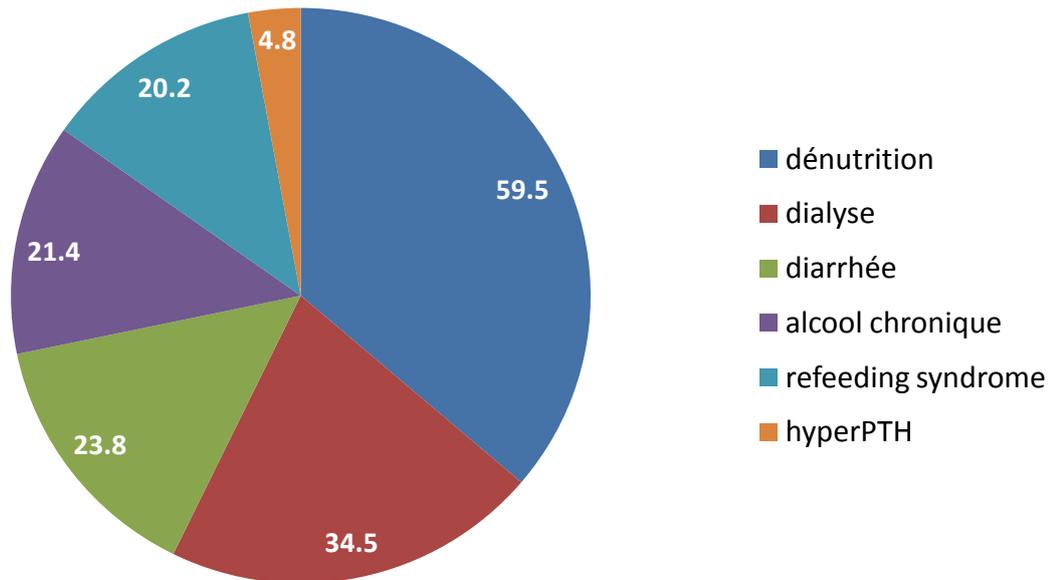
Hypophosphatémie sévère	Odds Ratio	[Intervalle de confiance à 95%]
Hypokaliémie	2.9	1.3 - 6.7
Hypocalcémie	4.0	1.2 - 13.1
Hypomagnésémie	5.6	2.1 - 14.5

Résultats exprimés sous forme de odds ratio (OR) et [intervalle de confiance à 95 %]. Analyse statistique par régression logistique.

H. GRAPHIQUES

Graphique 1

Pourcentages des six principales pathologies retrouvées à l'origine de l'hypophosphatémie sévère chez les 84 patients étudiés, considérant qu'une grande partie des patients présentent plusieurs causes concomitantes.

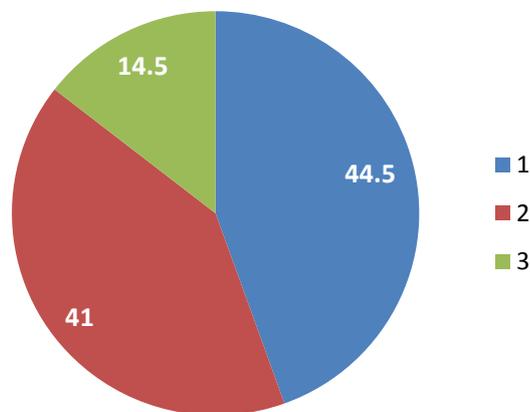


Graphique 2

Graphique 2a : pourcentages de patients qui ont une (bleu), deux (rouge) ou trois causes (vert) sous-jacentes à l'hypophosphatémie sévère. Ce graphique prend en considération seulement les six étiologies les plus fréquentes (dénutrition, dialyse, consommation chronique d'alcool, refeeding syndrome, diarrhée, hyperparathyroïdie).

Graphique 2b : pourcentages des patients qui ont une (bleu), deux (rouge), trois (vert) ou quatre causes (violet). En plus des six pathologies citées auparavant ce graphique prend en considération les pathologies groupées sous la catégorie « autre ».

Graphique 2a



Graphique 2b

