



# L'hypophosphatémie: quelle importance, quand et comment la corriger?

Karim Sibai<sup>a</sup>, René Rizzoli<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Service de médecine 2, Département de médecine interne, Hôpitaux universitaires de Genève

<sup>b</sup> Service des maladies osseuses, Département de réhabilitation et de gériatrie, Hôpitaux universitaires de Genève

## L'hypophosphatémie: quelle importance, quand et comment la corriger?

### Quintessence

- Une hypophosphatémie n'est pas forcément le reflet d'une carence en phosphate.
- Les hypophosphatémies sévères surviennent le plus souvent chez des patients à risque de déplétion phosphorée suite à une redistribution du phosphate entre les compartiments extra- et intracellulaires sous l'influence de l'insuline ou de l'alcalose respiratoire.
- La population à risque de déplétion phosphorée est avant tout composée de patients souffrant d'alcoolisme chronique, de dénutrition chronique (patients âgés, oncologiques, BPCO sévères et diabétiques de type 1 cachectiques), d'anorexie mentale et certains patients postopératoires.
- L'hypophosphatémie sévère est grevée d'une morbidité et d'une mortalité significative.
- L'administration de phosphate par voie parentérale à raison de 3 mmol/h ou 30 mmol/jour est le plus souvent sans risques.

## Hypophosphatämie: Wie bedeutsam? Wann und wie behandeln?

### Quintessenz

- *Der Grund für eine Hypophosphatämie muss nicht notwendigerweise ein Phosphatmangel sein.*
- *Am häufigsten treten schwere Hypophosphatämien bei Patienten auf, bei denen aufgrund der Wirkung von Insulin oder einer respiratorischen Alkalose eine Verschiebung von Phosphaten zwischen Extra- und Intrazellulärraum mit erhöhtem Verbrauch an Phosphaten erfolgt.*
- *Vor allem Patienten mit chronischem Alkoholismus, chronischer Mangelernährung (hohes Alter, onkologische Patienten, Patienten mit schwerer COPD und kachektischem Diabetes mellitus Typ 1), Anorexia nervosa, sowie gewisse postoperative Patienten haben ein erhöhtes Risiko für einen Phosphatmangel.*
- *In den meisten Fällen kann man ohne Risiko Phosphat in einer Dosierung von 3 mmol/h oder 30 mmol/tag parenteral zuführen.*

Übersetzung Dr. T. Fisch

## Hypophosphataemia: How important is it, how and when to correct it?

### Summary

- Hypophosphataemia does not necessarily reflect phosphate depletion.
- Severe hypophosphataemia most frequently occurs in patients at risk for phosphorus depletion due to redistribution of phosphate between the extra- and intracellular space under the effect of insulin or respiratory alkalosis.
- The population at risk for phosphorus depletion chiefly consists of patients suffering from chronic alcoholism, chronic malnutrition (elderly patients, cancer patients, severe COPD and cachectic type I diabetics) or anorexia nervosa, and some postoperative patients.
- Severe hypophosphataemia is associated with significant morbidity and mortality.
- Parenteral administration of phosphate in a dose of 3 mmol/h or 30 mmol/day is usually risk-free.

Translation R. Turnill, MA

## Introduction

Le phosphore, qui est un des composants majeurs de l'hydroxyapatite, intervient dans de nombreux processus indispensables à la survie de l'organisme. Il n'est donc pas étonnant qu'une hypophosphatémie sévère ( $<0,32$  mmol/L ou  $<1$  mg/dl) puisse se manifester par une panoplie de symptômes, concernant tous les systèmes, en particulier respiratoire, cardiaque, musculosquelettique, hématologique, rénal et nerveux central.

L'incidence de l'hypophosphatémie dépend de sa sévérité ainsi que de la population considérée. Les hypophosphatémies, toutes sévérités confondues, sont observées chez 1 à 5% des patients hospitalisés [1]. Cette incidence est très probablement sous-estimée, étant donné que la phosphatémie ne fait pas systématiquement partie de l'ionogramme plasmatique. En effet, dans une étude où la phosphatémie était déterminée de routine, l'incidence de l'hypophosphatémie variait entre 8 et 12% chez les patients ambulatoires et entre 12 et 16% chez les patients hospitalisés [2]. L'étude rétrospective de Camp et Allon retrouve une incidence d'hypophosphatémie sévère de 0,42% assortie d'une mortalité quatre fois plus importante [3]. L'hypophosphatémie légère à modérée ( $>0,32$  mmol/L) peut toucher jusqu'à 20 à 40% des patients hospitalisés, voire 80% des patients des soins intensifs. Elle est le plus souvent asymptomatique ou se manifeste par des symptômes peu spécifiques tels qu'anorexie et faiblesse musculaire. L'hypophosphatémie sévère est par contre rare et constitue avant tout une pathologie intra-hospitalière, qui est particulièrement rencontrée chez les patients hospitalisés aux soins intensifs. Elle est grevée d'une morbidité significative et d'une mortalité potentielle.

Le but de cette revue est de faire un rappel de l'homéostasie du phosphore, puis de passer en revue les principales causes et manifestations des hypophosphatémies sévères. Nous finirons par traiter de la prévention ainsi que des indications et des modalités du traitement substitutif.

## Physiopathologie du métabolisme du phosphore

Le phosphore, qui est le 6<sup>e</sup> élément en abondance de l'organisme, où il est présent sous forme de phosphate, joue un rôle physiologique essentiel. Le pool phosphoré de l'organisme représente 1% du poids corporel, soit 700 g chez un adulte de 70 kg. La distribution et les rôles du phosphore dans l'organisme sont résumés dans la figure 1 [4]. 85% du phosphore de l'organisme se trouve dans le minéral osseux comme composant majeur de l'hydroxyapatite. La quantité de phosphore présente dans le liquide extracellulaire est de l'ordre de 15 mmol (45 mg), soit moins de 0,1% du phosphore corporel total. De ce fait, la phosphatémie n'est qu'un reflet très infidèle du pool phosphoré de l'organisme.

Le maintien de la phosphatémie dans d'étroites limites dépend de l'interaction entre 1) l'apport alimentaire, 2) l'absorption intestinale qui est stimulée par la 1,25-dihydroxy-vitamine D<sub>3</sub>, 3) l'excrétion rénale qui dépend essentiellement de la réabsorption tubulaire proximale et du débit de filtration glomérulaire (GFR), 4) les phénomènes de minéralisation ou de résorption osseuse et 5) les transferts internes de phosphore entre les milieux extra- et intracellulaires favorisés par l'insuline et l'alcalose respiratoire.

Une alimentation équilibrée apporte suffisamment de phosphore pour satisfaire les besoins de l'organisme. En effet, l'apport quotidien moyen se situe entre 30 et 50 mmol, alors que l'apport minimal recommandé est de 25 mmol/j. Le phosphore se trouve en plus grande quantité dans les produits laitiers.

La réabsorption tubulaire rénale est le principal déterminant de la phosphatémie. Elle survient principalement au niveau du tube proximal sous la régulation, entre autres de l'hormone parathyroïdienne ainsi que de la phosphatonine. Ce terme recouvre un ou plusieurs facteurs phosphaturiques pas encore clairement définis, parmi lesquels le récemment décrit FGF 23 (Fibroblast Growth Factor 23) est un candidat sérieux [4]. La réabsorption rénale du phosphore est diminuée en cas de régime hyperphosphoré, d'hyperparathyroïdie et d'augmentation de la phosphatonine.

La résorption osseuse est stimulée par la PTH et la 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub>.

Les transferts de phosphate vers le milieu intracellulaire, pour faire face à des besoins accrus du métabolisme énergétique, peuvent exercer une

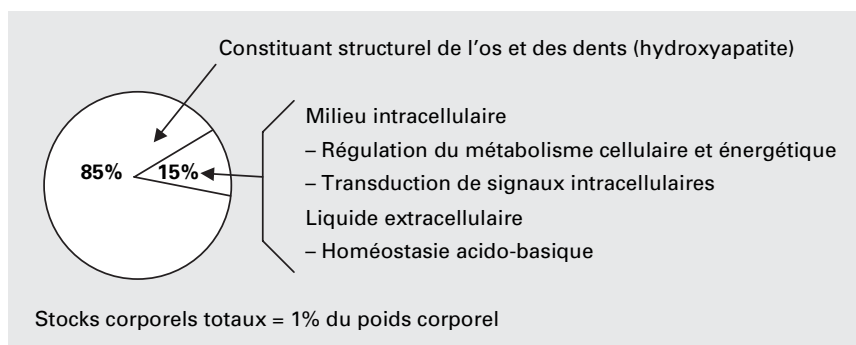


Figure 1.

Distribution et rôles du phosphate dans l'organisme [30].


Les stocks corporels de phosphate représentent 1% du poids corporel, soit 700 g chez un adulte de 70 kg. 85% du phosphate corporel est présent dans le minéral osseux en tant que constituant majeur de l'hydroxyapatite. Dans les tissus mous, le phosphate se trouve principalement dans le compartiment intracellulaire. La quantité de phosphate inorganique (Pi) présente dans le milieu extracellulaire est minime et s'élève à environ 15 mmol chez l'homme adulte, soit moins de 0,1% du pool phosphoré de l'organisme. Le phosphore joue un rôle physiologique essentiel, car il contribue entre autres à la régulation du métabolisme intracellulaire, à la transduction de signaux intracellulaires, à l'équilibre acidobasique et à la modulation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène.

influence importante sur la phosphatémie, sans qu'il n'y ait forcément de modification du capital phosphoré de l'organisme. Ils sont favorisés par l'insuline et l'alcalose respiratoire. Ils représentent la principale cause des hypophosphatémies survenant chez les patients hospitalisés, soit à l'occasion d'une perfusion de glucose ou d'une alimentation parentérale voire entérale par le biais d'une augmentation de la sécrétion endogène d'insuline, soit à l'occasion de la survenue d'une alcalose respiratoire ou de la correction d'une acidose respiratoire ou métabolique, comme c'est le cas lors du traitement d'une insuffisance respiratoire aiguë ou d'une acidocétose diabétique respectivement par exemple.

La phosphatémie est souvent exprimée en masse de phosphore dans la littérature anglosaxonne, soit en mg/dl. En se rappelant que 1 mmol de phosphore correspond à 31 mg, il suffit de diviser la concentration donnée en mg/dl par 3,1 pour obtenir une phosphatémie exprimée en mmol/L.

La phosphatémie normale est de l'ordre de 0,8 à 1,4 mmol/L, soit 2,5 à 4,5 mg/dl. Elle varie d'une part avec l'âge et la croissance (augmente durant la puberté et la grossesse) et d'autre part avec l'alimentation (les taux les plus élevés sont observés à jeun et diminuent chez la même personne durant la période postprandiale, en raison du transfert intracellulaire favorisé par l'augmentation de l'insuline endogène qui stimule la glycolyse).

De plus, il existe un rythme nyctéméral de la phosphatémie avec une variation moyenne de  $0,2 \pm 0,03$  mmol/L. Le nadir survient le matin et le maximum vers minuit.

Les facteurs participant à la régulation de la phosphatémie sont résumés dans le tableau 1 .

## Etiologies des hypophosphatémies sévères

Les hypophosphatémies survenant chez les patients hospitalisés résultent le plus souvent du transfert intracellulaire du phosphate induit par la perfusion de glucose et/ou par une alcalose respiratoire. Cette redistribution du phosphate entre les compartiments extra- et intracellulaires est rarement à l'origine d'une hypophosphatémie sévère en l'absence d'une carence phosphorée sous-jacente. De plus, une carence phosphorée survient rarement suite à un manque d'apport alimentaire isolé. Une augmentation de l'excrétion rénale du phosphate est le plus souvent nécessaire à la survenue d'une carence phosphorée. Ainsi par exemple, la survenue d'une hypophosphatémie lors de malnutrition chronique fait intervenir deux mécanismes. D'une part, un manque d'apport alimentaire de phosphore et, d'autre part, une carence en vitamine D, qui est le principal mécanisme favorisant la survenue de la déplétion phosphorée par augmentation de l'excrétion rénale de phosphate secondaire à une hyperparathyroïdie secondaire. En effet, l'hypophosphatémie rencontrée en cas de carence en vitamine D est avant tout due à une hyperparathyroïdie secondaire à l'hypocalcémie, plutôt qu'à une diminution de l'absorption intestinale du phosphore [5].

Une carence en magnésium, qui peut s'observer avec une magnésémie normale et qui devrait être systématiquement suspectée en présence d'une hypokaliémie et d'une hypocalcémie réfractaires à une substitution en potassium et en calcium, semble être une cause d'hypophosphatémie par augmentation de la phosphaturie.

Bien que les causes d'hypophosphatémies toutes confondues soient très nombreuses et variées,

**Tableau 1. Facteurs influençant la phosphatémie.**

Facteur	Mécanisme impliqué
1. PTH	↓ Réabsorption tubulaire rénale proximale (↓ TmPi/GFR) par action sur le co-transporteur Sodium-Phosphore ⇒ ↑ Phosphaturie ↑ Résorption osseuse
2. 1,25(OH)-vitamine D <sub>3</sub>	↑ Absorption intestinale ↑ Résorption osseuse
3. Phosphatonine (FGF-23, FRP-4 et MEPE)*	↓ Réabsorption tubulaire rénale proximale (↓ TmPi/GFR) par action sur le co-transporteur Sodium-Phosphore ⇒ ↑ Phosphaturie
4. IGF-1	↑ Réabsorption rénale (↑ TmPi/GFR)
5. Insuline	↑ Transfert intracellulaire du phosphore
6. Hypomagnésémie	↑ Phosphaturie
7. Alcalose respiratoire	↑ Transfert intracellulaire du phosphore par stimulation de la glycolyse
8. Apport alimentaire	Un mécanisme très puissant, quantitativement plus important que la PTH, règle le transport rénal du phosphate Un régime pauvre en phosphates provoque une augmentation majeure de la réabsorption rénale du phosphate

FGF-23 = Fibroblast growth factor; FRP = Frizzled-related protein; MEPE = Matrix extracellular phosphoglycoprotein; IGF-1 = Insulin-like growth factor.

\* La phosphatonine est un terme qui recouvre un ou plusieurs facteurs phosphaturiques, qui ont été récemment identifiés comme facteurs étiologiques de l'ostéomalacie oncogène ainsi qu'indirectement dans l'hypophosphatémie liée à l'X (mutation du gène PHEX avec défaut de protéase PHEX qui dégrade normalement le FGF23) et le rachitisme hypophosphatémique autosomal dominant [5].

les étiologies des hypophosphatémies sévères pouvant potentiellement compromettre le pronostic vital sont peu nombreuses. Elles sont résumées dans le tableau 2 [↩](#). Les hypophosphatémies sévères sont souvent d'origine multifactorielle.

### Manifestations cliniques des hypophosphatémies sévères [6]

La majorité des hypophosphatémies sont légères (>0,64 mmol/L) à modérées (0,32 à 0,64 mmol/L), asymptomatiques ou se manifestent par des symptômes peu spécifiques, tels qu'anorexie et faiblesse musculaire, et ne nécessitent pas d'autres mesures thérapeutiques que la correction de l'affection sous-jacente.

Par contre, bien que rares, les hypophosphatémies sévères doivent être connues, car elles démasquent le plus souvent une déplétion phosphorée et sont associées à une morbidité et une mortalité significative en l'absence de substitution. Elles sont définies par une phosphatémie <0,32 mmol/L (ou <1 mg/dl).

Le phosphore étant essentiel à l'intégrité et à la fonction de tous les organes, une carence sévère se manifestera par des signes concernant tous les systèmes, en particulier respiratoire, cardiaque, musculosquelettique, hématologique, rénal et nerveux central, comme résumé dans le tableau 3 [↩](#) inspiré d'une revue de la littérature [7].

Mis à part les manifestations osseuses (rachitisme et ostéomalacie) qui sont l'apanage des hypophosphatémies chroniques, la majorité des

**Tableau 2. Principales causes d'hypophosphatémies sévères (<1 mg/dl soit <0,32 mmol/L).**

Causes	Mécanismes sous-jacents
1. Alcoolisme chronique, y compris:	manque d'apports et/ou ↓ absorption intestinale par abus d'antiacides (à base de sels de magnésium ou d'aluminium)
acidocétose alcoolique	hypomagnésémie
sevrage éthylique	parfois carence en vitamine D responsable d'un hyperparathyroïdisme secondaire alcalose respiratoire et hyperadrénergisme en cas de sevrage alcoolique responsables d'une ↑ transfert intracellulaire
2. Perfusions de glucose (chez patients dénutris)	↑ Transfert intracellulaire par ↑ insuline endogène
3. Réalimentation principalement par nutrition parentérale totale et rarement par nutrition entérale	Manque d'apports et ↑ transfert intracellulaire
4. Alcalose respiratoire, surtout lors de:	↑ Transfert intracellulaire
sepsis	
ventilation mécanique aux soins intensifs	
5. Acidocétose diabétique	Diurèse osmotique et ↑ transfert intracellulaire
6. Carence en magnésium	↑ Phosphaturie par ↓ TmPi/GFR(?)

**Tableau 3. Manifestations de l'hypophosphatémie sévère.**

Neurologiques	encéphalopathie hypophosphatémique avec état confusionnel, irritabilité, dysarthrie, troubles visuels, paresthésies convulsions voire coma
Cardiaques	diminution de la contractilité myocardique cardiomyopathie congestive arythmies
Respiratoires	diminution de la contractilité diaphragmatique avec insuffisance respiratoire aiguë en cas de broncho-pneumopathie chronique obstructive sévère retard du sevrage de la ventilation artificielle
Musculosquelettiques	myopathie proximale avec myalgies, fatigue musculaire et rhabdomyolyse paralysie ascendante mimant un syndrome de Guillain-Barré dysphagie, au lieu de; iléus (par atteinte des muscles lisses) ostéomalacie avec douleurs osseuses et articulaires rachitisme chez l'enfant
Hématologiques	diminution des taux de 2,3-DPG et d'ATP avec hémolyse (diminution de la déformation des globules rouges) dysfonction leucocytaire (↓ activité bactéricide) thrombopathie (pétéchies, ...)
Rénales	nécrose tubulaire aiguë acidose métabolique hypercalcémie
Endocriniennes	résistance à l'insuline hyperparathyroïdie

manifestations cliniques des hypophosphatémies sévères découlent d'une diminution du capital énergétique cellulaire étant donné que le phosphore rentre dans la composition de l'ATP et du 2,3-DPG (diphosphoglycérol). Ce dernier joue un rôle central dans le transport d'oxygène aux tissus, du fait qu'il module l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. Une diminution des taux de 2,3-DPG provoque une déviation vers la gauche de la courbe de dissociation de l'hémoglobine, donc une diminution de la délivrance de l'oxygène aux divers tissus.

Les atteintes neuromusculaires sont les manifestations cliniques les plus souvent mentionnées dans la littérature. Elles comportent une fatigue musculaire, une myopathie proximale, une rhabdomyolyse, une paralysie musculaire ascendante pouvant mimer un syndrome de Guillain-Barré, une dysphagie ou un iléus par atteinte de la musculature lisse, une neuropathie périphérique ainsi qu'une encéphalopathie avec irritabilité, état confusionnel, hallucinations auditives et visuelles, idées paranoïdes, dysarthrie, voire convulsions et coma.

La rhabdomyolyse survient le plus souvent chez des patients alcooliques chroniques hospitalisés pour un sevrage et recevant des perfusions glucosées sans adjonction de phosphate. La phosphatémie peut se normaliser en cas de rhabdomyolyse, en raison de la libération de phosphore suite à la lyse cellulaire. Ceci explique la rareté des autres manifestations cliniques chez les patients dont l'hypophosphatémie sévère provoque une rhabdomyolyse; la normalisation de la phosphatémie exerçant un «rôle protecteur» [8].

Les manifestations cliniques des hypophosphatémies sévères pouvant compromettre le pronostic vital sont très rares, mais méritent d'être connues. Ce sont la détresse respiratoire favorisée par une diminution de la contractilité des muscles diaphragmatiques, la dépression myocardique, les anémies hémolytiques et l'encéphalopathie avec coma et/ou convulsions.

La responsabilité de l'hypophosphatémie est clairement démontrée par la correction rapide, en quelques heures, de ces troubles lors d'une substitution en phosphore.

L'hypophosphatémie sévère peut provoquer une diminution sévère de la contractilité myocardique à l'origine d'une insuffisance cardiaque congestive.

De plus, la diminution de la contractilité diaphragmatique secondaire à une hypophosphatémie sévère a été bien documentée par Aubier et coll. [9]. Elle peut être à l'origine d'une décompensation d'une insuffisance respiratoire chronique préexistante, d'une défaillance respiratoire nécessitant une intubation et une ventilation mécanique en l'absence de pathologie respiratoire préexistante, ainsi que de difficultés de sevrage de la ventilation mécanique.

## Traitement

Avant d'envisager un traitement substitutif, il est important de se remémorer les trois notions suivantes qui découlent du fait que le phosphore est avant tout un anion intracellulaire.

- La phosphatémie n'est pas forcément un bon reflet du capital phosphoré de l'organisme. Une hypophosphatémie peut survenir en l'absence de déficit phosphoré suite à une augmentation du transfert du phosphore vers le milieu intra-cellulaire. Réciproquement, la phosphatémie peut être normale, voire même augmentée, malgré une carence phosphorée importante, typiquement en présence d'une acidocétose alcoolique et dans une moindre mesure lors d'une acidocétose diabétique ou lors d'une rhabdomyolyse.
- L'effet de l'administration d'une quantité donnée de phosphate sur la phosphatémie est imprévisible. Il est de ce fait recommandé de surveiller la phosphatémie toutes les 6 heures lors d'une substitution par voie parentérale afin d'éviter la survenue d'une hypocalcémie secondaire à une hyperphosphatémie iatrogène (avec tout son cortège de complications, pouvant aller de la tétanie, à l'hypotension voire aux troubles du rythme malin (torsade de pointe avec risque de tachycardie ventriculaire), ou une insuffisance rénale.
- La cinétique de la diminution de la phosphatémie est un facteur important pour décider si une substitution s'avère réellement nécessaire. En effet, la probabilité qu'il existe une déplétion phosphorée est bien plus élevée en cas d'hypophosphatémie d'apparition progressive, plutôt qu'en cas d'hypophosphatémie aiguë transitoire, témoignant d'un transfert transcellulaire de phosphore.

La substitution en phosphore est indiquée lors d'hypophosphatémie symptomatique ainsi que dans tous les cas d'hypophosphatémies sévères, mêmes asymptomatiques.

En cas d'hypophosphatémie légère à modérée symptomatique, une substitution orale est le plus souvent sûre et suffisante. Elle nécessite des doses de 2 à 3 g/j, qu'il est préférable de répartir en 3 à 4 prises, afin de limiter le principal effet secondaire des préparations orales qui consiste en des diarrhées.

Les formes disponibles sont le Phosphate Sandoz® 500 mg, (dont 1 comprimé effervescent contient 16,1 mmol de phosphates, 3,1 mmol de potassium, 20,4 mmol de sodium ainsi que de l'acide citrique) et le sirop de Joulié, dont la teneur en phosphore est de 1 mmol/ml.

En cas d'hypophosphatémie sévère symptomatique, il est recommandé de commencer la substitution par voie parentérale et de viser une phosphatémie d'au moins 0,64 mmol/L = 2 mg/dl [7].

Deux solutions sont disponibles pour l'administration par voie parentérale:

- le phosphate de potassium 13,6%,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , dont 1 ml contient 1 mmol de phosphate et 1 mmol de potassium;
- le phosphate de sodium 15,6%,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , dont 1 ml contient 1 mmol de phosphate et 1 mmol de sodium.

Le phosphate de potassium est le plus souvent approprié, car la majorité des conditions associées à une hypophosphatémie sévère sont également associées à une hypokaliémie.

Le phosphate de sodium est par contre indiqué si une hyperkaliémie est associée à l'hypophosphatémie.

Le risque majeur de la substitution parentérale en phosphate est la survenue d'une hypocalcémie secondaire à une hyperphosphatémie iatrogène. Pour éviter cette complication, il est recommandé de ne pas dépasser un taux maximal de perfusion de phosphate de 7,5 mmol/h, bien qu'une étude prospective randomisée récente démontre la sécurité d'une réplétion phosphorée plus agressive (entre 7,5 et 15 mmol/h), sous réserve d'un effectif de patients très réduit (10 patients seulement avec hypophosphatémie sévère) [10]. De plus, il est important de contrôler régulièrement, toutes les 6 heures, la phosphatémie, la calcémie, la kaliémie, la magnésémie ainsi que la natrémie tant que du phosphate est administré par voie parentérale pour corriger une hypophosphatémie.

La majorité des manifestations cliniques des hypophosphatémies sévères qui ne compromettent pas le pronostic vital peuvent être traitées sans risque de complications par l'apport parentéral de 30 mmol de phosphate par jour (soit 30 ml d'une préparation de phosphate de sodium ou de potassium iv par jour).

Les hypophosphatémies sévères compromettant le pronostic vital nécessitent l'apport de plus grandes quantités de phosphates, généralement 0,25 à 0,5 mmol/kg à perfuser sur 4 à 6 heures [11].

Les complications potentielles d'une supplémentation parentérale en phosphates sont résumées dans le tableau 4. Elles découlent d'une hypocalcémie aiguë secondaire à la chélation du calcium par un apport trop important de phosphore. Elles peuvent aller d'une hypotension transitoire, à la tétanie et aux arythmies malignes et comportent aussi l'hypernatrémie,

la déshydratation secondaire à une diurèse osmotique, l'insuffisance rénale ainsi que les calcifications métastatiques [7]. Ces dernières sont très rares, mais surviennent particulièrement lors d'une perfusion trop rapide de phosphate chez des patients préalablement hypercalcémiques.

Il est utile de se rappeler la règle suivante lors de la supplémentation parentérale d'une hypophosphatémie sévère: la perfusion de phosphate à un taux atteignant 3 mmol/h est sans risque dans la vaste majorité des cas [7].

### Hypophosphatémie lors d'alcoolisme chronique

Les patients alcooliques chroniques hospitalisés présentent non seulement une incidence élevée d'hypophosphatémie qui peut atteindre 50%, mais aussi souvent des carences en magnésium, en potassium, en calcium, en vitamine D et parfois en thiamine ainsi qu'une alcalose respiratoire, qui contribuent tous à la déplétion en phosphore. L'hypomagnésémie, qui est le trouble électrolytique le plus fréquent chez les alcooliques chroniques, semble provoquer une phosphaturie par un effet direct sur le tube proximal, où elle diminue la réabsorption du phosphore. La déplétion en phosphore est donc d'origine multifactorielle. Les patients alcooliques chroniques constituent une population particulièrement à risque de développer une hypophosphatémie sévère lorsqu'ils sont hospitalisés. En cas de sevrage éthylique, l'augmentation de la sécrétion d'insuline endogène induite par la renutrition et la perfusion de solutions glucosées ainsi que l'alcalose respiratoire sont les facteurs favorisant la survenue d'une hypophosphatémie sévère. En cas d'acidocétose alcoolique (ACA), où la phosphatémie est le plus souvent normale voire augmentée à l'admission (75% des cas) malgré une carence phosphorée [12], l'hypophosphatémie survient typiquement après l'instauration du traitement, qui consiste en une réhydratation à l'aide de solutions glucosées et salines isotoniques associée à une renutrition, en raison d'une augmentation du transfert intracellulaire du phosphore (favorisé par la correction rapide de l'acidose et l'augmentation de l'insuline endogène). L'ACA survient typiquement chez des patients souffrant d'éthylisme chronique qui, suite à une augmentation récente de leur consommation d'alcool, présentent une intolérance digestive, le plus souvent secondaire à une gastrite, une hépatite ou une pancréatite alcoolique, avec nausées, vomissements et douleurs abdominales provoquant une période de jeûne et le plus souvent une abstinence. La combinaison du jeûne, de l'hypovolémie et de la métabolisation hépatique de l'alcool est responsable de la survenue de l'acidocétose.

**Tableau 4. Complications potentielles d'une perfusion de phosphates [22].**

1. Hypocalcémie  $\Rightarrow$  tétanie, hypotension, arythmies ventriculaires
2. Hyperphosphatémie iatrogène
3. Hypernatrémie
4. Déshydratation secondaire à une diurèse osmotique
5. Calcifications métastatiques (surtout si hypercalcémie préexistante et débit trop rapide)
6. Insuffisance rénale


### Hypophosphatémie lors d'acidocétose diabétique [13]

Bien que l'hyperphosphatémie soit typique à l'admission, près de 90% des patients présenteront une hypophosphatémie dans les 6 à 12 heures après le début du traitement.


L'administration de phosphate de routine n'affecte pas la durée de l'acidocétose diabétique, ni la morbidité, ni la mortalité, mais expose les patients à un risque accru de développer une hypomagnésémie ainsi qu'une hypocalcémie. L'administration de phosphate doit de ce fait être réservée aux rares patients présentant une déplétion phosphorée préalable qui développent une hypophosphatémie sévère ou une hypophosphatémie symptomatique (généralement  $<0,5$  mmol/l).

### Hypophosphatémie dans le syndrome de renutrition inappropriée [14-16]

Le syndrome de renutrition inappropriée (ou refeeding syndrome) survient typiquement durant la première semaine suivant l'institution d'une nutrition orale, entérale ou parentérale, surtout si elle est riche en hydrate de carbone, chez des patients chroniquement dénutris ou suite à une période de jeûne prolongé. Les premiers cas ont été décrits par Flavius Josephus lors du siège de Jérusalem il y a plus de 2500 ans. Depuis lors, de nombreux cas ont été décrits, et la majorité des auteurs déplorent le manque de familiarité

du corps médical avec ce syndrome qui est associé à une morbidité et à une mortalité significative. Le syndrome de renutrition correspond aux manifestations cliniques qui résultent de l'ensemble des complications de la renutrition, à savoir l'hypophosphatémie sévère, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie, la surcharge hydrosodée, l'hyperglycémie avec hyperosmolarité ainsi que les carences vitaminiques, particulièrement en thiamine, mais également en vitamine PP et en acide folique. L'hypophosphatémie sévère est néanmoins la complication la plus grave. Elle est provoquée par la stimulation de la sécrétion d'insuline induite par la renutrition (surtout si les apports en glucides sont élevés) qui favorise l'entrée du phosphate, ainsi que du potassium, du magnésium et du glucose dans le milieu intracellulaire. La déplétion phosphorée, passée inaperçue à l'admission en raison d'une phosphatémie le plus souvent normale, est dès lors démasquée, de même que les déplétions en potassium et en magnésium. De plus, l'importante stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone mène à une rétention hydrosodée, qui peut être aggravée par une nutrition trop riche en hydrates de carbone ainsi qu'une hydratation excessive. Une insuffisance cardiaque congestive peut s'ensuivre en raison d'une diminution de la contractilité myocardique induite par l'hypophosphatémie sévère, parfois surajoutée à une diminution de la masse myocardique liée à la dénutrition chronique. Les patients à haut risque de développer un syndrome de renutrition inappropriée sont résumés dans le tableau 5 . Ce sont des personnes ayant perdu plus de 10% de leur poids en quelques mois.

Le traitement repose avant tout sur la prévention, par une renutrition progressive durant la première semaine supplémentée en phosphore, en magnésium, en potassium, en thiamine et éventuellement en acide folique en plus de la correction rapide de toute hypophosphatémie sévère qu'il importe de rechercher activement.

Les recommandations concernant la prise en charge d'un patient à haut risque de syndrome de renutrition inappropriée sont résumées dans le tableau 6 .

**Tableau 5. Patients à risque de développer un syndrome de renutrition inappropriée.**

1. Alcoolisme chronique
2. Malnutrition chronique, particulièrement chez patients âgés ou oncologiques
3. Anorexie mentale
4. Patients postopératoires
5. Opération de by-pass jéjunal lors d'obésité stade III
6. Grève de la faim
7. Kwashiorkor ou marasme

**Tableau 6. Recommandations nutritionnelles lors de réalimentation d'un patient à haut risque de syndrome de renutrition [30].**

1. Commencer avec un apport énergétique global d'environ 20 kcal/kg/jour, sans dépasser 1000 kcal/jour durant les trois premiers jours, puis augmenter progressivement pour atteindre 30 à 40 kcal/kg/jour à la fin de la première semaine
  2. Ne pas dépasser un apport d'hydrates de carbone de 1,5 à 2 g/kg/jour les trois premiers jours, puis augmenter progressivement pour atteindre 4 g/kg/jour à la fin de la première semaine
  3. Apport protéique = 1,2 à 1,5 g/kg/jour à atteindre à la fin de la première semaine
  4. Apports hydriques = 40 ml/kg en moyenne. A diminuer de 50% en cas de rétention hydrosodée
  5. Diminuer au maximum les apports en sodium durant la première semaine
  6. Administrer systématiquement 100 mg de thiamine par jour (Benerva® 100 mg/jour *per os*)
  7. Corriger toute hypokaliémie, hypomagnésémie
- Corriger toute hypophosphatémie symptomatique ou sévère ( $<0,32$  mmol/L)  
L'administration de phosphate de routine n'est pas recommandée

### Conclusion

L'hypophosphatémie sévère ( $<0,32$  mmol/L), qui est grevée d'une morbidité et d'une mortalité significatives, reste trop souvent méconnue (42% des cas ne sont, soit pas diagnostiqués, soit diagnostiqués mais pas traités [3]). Il est important de systématiquement doser la phosphatémie durant l'hospitalisation (plutôt qu'à l'admission) des patients à risque de déplétion phosphorée. Ceux-ci sont avant tout représentés par les alcooliques chroniques, mais également par les patients souffrant de malnutrition chro-

nique (patients âgés, oncologiques, BPCO sévères ainsi que diabétiques de type 1 cachectiques) ainsi que les patients souffrant d'anorexie mentale et de certains patients postopératoires. Chez ces patients à risque de déplétion phosphorée, une hypophosphatémie sévère survient le plus souvent à l'occasion de la perfusion de solutions glucosées, d'une réalimentation non progressive, de l'administration d'insuline, de la correction d'une acidose métabolique, de la survenue d'une alcalose respiratoire ainsi que lors du traitement des décompensations sévères de BPCO par corticoïdes, bronchodilatateurs et ventilation non invasive ou mécanique. Tous ces facteurs favorisent le transfert intracellulaire du phosphore. La substitution en phosphore peut se faire par voie orale en cas d'hypophosphatémie légère

à modérée symptomatique. La voie parentérale est réservée aux hypophosphatémies sévères, mais comporte le risque de survenue de complications potentiellement dangereuses, qui sont minimisées par la perfusion de phosphate à raison de  $\leq 7,5$  mmol/h, ainsi que par le contrôle, toutes les 6 heures, de la phosphatémie, de la calcémie, de la kaliémie, de la magnésémie et de la natrémie. La majorité des hypophosphatémies sévères peuvent être traitées sans risque par la perfusion de  $\leq 3$  mmol/h ou de 30 mmol/jour. Toutefois, dans les rares manifestations potentiellement mortelles, il est impératif de corriger plus agressivement l'hypophosphatémie sévère avec une supplémentation de 0,25 à 0,5 mmol/kg à perfuser sur 4 à 6 heures.

#### Références

- 1 Rutecki GW, Whittier FC. Life-threatening phosphate imbalance: when to suspect, how to treat. *J Crit Illness* 1997;12:699-704.
- 2 Guy JM, Stewart MF, Olukoga A, et al. Hypophosphatemia in general practice patients. *Ann Clin Biochem* 1999;36:37-42.
- 3 Camp MA, Allon M. Severe hypophosphatemia in hospitalised patients. *Miner Electrolyte Metab* 1990;16:365-8.
- 4 Ritz E, Haxsen V, Zeier M. Disorders of phosphate metabolism – pathomechanisms and management of hypophosphatemic disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:547-58.
- 5 Bonjour J-P, Caverzasio J, Rizzoli R. Les désordres de la balance du phosphate inorganique, in: Jaeger Ph. (ed.), *Métabolisme électrolytique et minéral*. Médecine et Hygiène, Genève, 1994. p. 205-216.
- 6 Subramanian R, Khardori R. Severe hypophosphatemia. Pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:1-8.
- 7 Miller DW, Slovis CM. Hypophosphatemia in the emergency department therapeutics. *Am J Emerg Med* 2000;18:457-61.
- 8 Knochel JP. Hypophosphatemia and Rhabdomyolysis. *Am J Med* 1992;92:455-7.
- 9 Aubier M, Murciano D, Legogguic Y, et al. Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1985;313:420-4.
- 10 Charron T, Bernard F, Skrobik Y, et al. Intravenous phosphate in the intensive care unit: More aggressive repletion regimens for moderate and severe hypophosphatemia. *Intensive Care Med* 2003;29:1273-8.
- 11 Kingston M, Al-Siba'I MB. Treatment of severe hypophosphatemia. *Crit Care Med* 1985;13:16-8.
- 12 Wrenn KD, Slovis CM, Minion GE, et al. The syndrome of alcoholic ketoacidosis. *Am J Med* 1991;2:119-28.
- 13 Kitabchi AE, Wall BM. Diabetic ketoacidosis. *Med Clin North Am* 1995;79:9-37.
- 14 Crook MA, Hally V, Panteli JV. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition* 2001;17:632-7.
- 15 Melchior J-Cl. Le Syndrome de renutrition inapproprié. *Méd et Hyg* 1996;54:850-6.
- 16 Rizzoli R, Bonjour J-P. Physiology of calcium and phosphate homeostasis. In: Seibel M J, Robins S P, Bilezikian J P, editors. *Dynamics of bone and cartilage metabolism*. Academic Press; 1999.

#### Correspondance:

Dr Karim Sibai  
Service de Médecine 2  
Département de Médecine interne  
Hôpitaux Universitaires de Genève  
Rue Micheli-du-Crest 24  
CH-1211 Genève 14  
[karimsibai@hotmail.com](mailto:karimsibai@hotmail.com)

Pr René Rizzoli  
Service des Maladies osseuses  
Département de Réhabilitation  
et Gériatrie  
Hôpitaux Universitaires de Genève  
Rue Micheli-du-Crest 24  
CH-1211 Genève 14