

La signification clinique des valeurs limites au laboratoire

Hypocalcémie, hypomagnésémie et hypophosphatémie

Prof. em. Dr méd. Peter Burckhardt

Clinique Bois Cerf/Hirslanden, Lausanne

Il convient d'accorder aux taux limites de calcium, magnésium et phosphate une signification diagnostique. Les limites de la «norme» ne sont pas de valeurs absolues de séparation entre le normal et le pathologique. Cela vaut en particulier pour les valeurs proches de la limite normale inférieure et les valeurs légèrement diminuées.

Attention: L'article se base sur la médecine de l'adulte et exclut les problèmes liés à la grossesse et l'insuffisance rénale chronique. Il est renoncé à l'exhaustivité du tableau et seuls les aspects cliniquement pertinents sont présentés.

Prudence avec les valeurs de laboratoire «normales»

Dans le domaine clinique, les limites des valeurs dites normales, ou valeurs de référence, sont généralement considérées comme des lignes absolues de séparation entre le normal et le pathologique. Or la prudence s'impose, et ce pour plusieurs raisons:

1. L'élaboration de valeurs de référence est complexe [1]. La plupart des grands laboratoires cliniques reprennent ces valeurs du fabricant de la méthode de détermination ou d'un autre laboratoire. Avec une propre petite série de contrôles sur environ 20 sujets normaux, ils peuvent garantir la comparaison. Celle-ci se fonde sur l'hypothèse que les contrôles analytiques du laboratoire aboutissent aux mêmes résultats que les travaux originaux. Toutefois, cela n'est pas nécessairement vrai car les critères d'inclusion des personnes normales peuvent différer, de même que le plan de travail pour l'établissement des valeurs normales n'est pas indiqué [2].
2. La répartition des valeurs biochimiques normales au-dessus et au-dessous de la valeur moyenne est généralement asymétrique. C'est pourquoi la détermination des limites normales ne fait pas seulement appel à deux écarts types au-dessus et au-dessous de la valeur moyenne, mais utilise des méthodes non paramétriques. L'intervalle entre le centile 2,5 et le centile 97,5 est indiqué comme plage normale. Ainsi, même avec les critères d'inclusion

des plus strictes [3], 5% des résultats des sujets normaux restent en dehors des limites normales, ce qui contribue également à leur relativité.

3. Les limites des valeurs normales ne constituent pas une séparation absolue entre le normal et le pathologique, d'autant plus que toute valeur de laboratoire doit toujours être interprétée dans le contexte de la présentation clinique d'un cas. La probabilité d'une maladie augmente lorsqu'une valeur de laboratoire s'approche de la limite normale supérieure ou inférieure, même si elle se situe encore dans ces limites (voir plus loin). Pour exemple, l'auteur se souvient d'une patiente à l'hôpital présentant plusieurs valeurs normales de sodium dans le quart inférieur de la plage normale, auxquelles aucune attention n'a été prêtée. Peu après sa sortie, la patiente a toutefois été à réadmission en raison d'une insuffisance surrénalienne décompensée avec hyponatrémie sévère.

Il convient d'accorder aux valeurs limites une signification diagnostique. Cela est illustré ici sur l'exemple du calcium, du magnésium et du phosphate. Les publications de référence décrivent les diagnostics différentiels de l'hypocalcémie, l'hypophosphatémie et l'hypomagnésémie manifestes. Ils laissent toutefois le clinicien dans l'incertitude concernant la signification des valeurs limites. Dans d'autres domaines, elles lui sont familières. Par exemple, un taux de glycémie proche de la limite normale supérieure suscite une suspicion de tolérance réduite au glucose. Un taux de cholestérol LDL dans la normale supérieure est considéré comme critique chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires; un taux de ferritine inférieur à 50 µg/l, bien qu'encore dans la plage normale, est déjà considéré comme une indication pour une substitution de fer, car il est jugé responsable de la fatigue [4].



Peter Burckhardt

Hypocalcémie

Signification des valeurs limites

Le calcium total dans le sérum est un indicateur fiable du calcium ionisé et ainsi du calcium métaboliquement actif. La détermination du calcium ionisé est réservée à des situations exceptionnelles. En cas d'hypoalbuminémie, le calcium lié et ainsi également le calcium total dans le sérum sont réduits, même si le calcium ionisé est normal. La calcémie corrigée par l'albumine est plus précise en cas de maladies chroniques et de sous-alimentation. C'est pourquoi déterminer aussi l'albumine est considéré comme quasiment obligatoire [5].

De nombreuses études ont contribué à la définition de la valeur normale supérieure. Elle varie d'un auteur à l'autre entre 2,51 [2] et 2,6 [6] mmol/l. La limite normale inférieure n'a toutefois pas reçu la même attention. Toute valeur de laboratoire s'approchant de la limite normale inférieure doit susciter la suspicion d'une maladie pouvant s'accompagner d'une hypocalcémie. Si la valeur moyenne de plusieurs mesures se trouve dans la normale inférieure, cela doit être considéré comme pathologique et nécessite un examen diagnostique.

Une analyse de 320 dossiers médicaux hospitaliers sélectionnés au hasard a mis en évidence que la probabilité d'une maladie potentiellement hypocalcémique s'élève à 50% lorsque la calcémie (corrigée par l'albumine) se situe entre 2,05 et 2,15 mmol/l, c'est-à-dire encore dans la normale inférieure [7].

Clinique

Une légère hypocalcémie peut déjà provoquer contractures musculaires et spasmes («tétanie»), paresthésies, faiblesse musculaire et fatigue. Cela peut même être déclenché par une hyperventilation, car celle-ci augmente le pH sanguin, ce qui renforce la liaison du calcium à l'albumine et diminue ainsi le calcium ionisé. Les symptômes généralement connus sont associés à une hypocalcémie manifeste. Les laryngospasmes et bronchospasmes sont plus rarement mentionnés, mais peuvent être déjà significatifs en cas de valeurs limites [8]. Un allongement de l'intervalle QT à l'ECG ne survient en général pas en présence d'hypocalcémie borderline.

Causes

Les causes d'une hypocalcémie incluent hypoparathyroïdie, carence en vitamine D, malabsorption, pancréatite, insuffisance rénale, carence en magnésium et médicaments. En cas de lyse tumorale aiguë, une hypocalcémie peut survenir par complexation de calcium avec le phosphate libéré. L'hypocalcémie associée à une pancréatite aiguë s'accompagne d'une saponifi-

cation du calcium avec des acides gras libérés par nécrose des tissus adipeux. Le «Hungry bone syndrome» est également à mentionner comme autre cause.

Une hypocalcémie ne montre pas obligatoirement une carence en calcium. Même en présence de celle-ci, comme par exemple en cas d'ostéoporose grave, le taux de calcium plasmatique reste normal. Ce n'est qu'en cas de déséquilibre des hormones régulatrices que la calcémie se modifie comme dans l'hypoparathyroïdie ou la carence en vitamine D.

L'examen diagnostique nécessite d'abord de déterminer le taux de 25-OH vitamine D afin d'exclure une carence, ainsi que le taux de phosphore, qui peut être réduit en cas de carence en vitamine D et augmenté en présence d'hypoparathyroïdie. L'excrétion dans l'urine n'est pas d'une grande aide. Une carence peut être envisagée seulement si celle-ci est très faible. Vient ensuite la détermination de la parathormone (PTH): si le taux de PTH est augmenté, une hypoparathyroïdie est exclue; si le taux de PTH est normal ou non mesurable, une hypoparathyroïdie devient probable. En cas de calcémie proche des valeurs limites, ces différences ne sont pas évidentes. Une valeur de PTH réduite en présence d'un taux normal de calcium plasmatique, ce qui devrait parler pour une «hyperparathyroïdie normocalcémique», est insinifiante [6]. Quoiqu'il en soit, la détermination du taux de PTH est moins précise que celle du taux de calcium plasmatique corrigé par l'albumine.

Hypocalcémie d'origine médicamenteuse

Les aminobisphosphonates intraveineux, les hypomagnésémies médicamenteuses (voir plus loin), le traitement intraveineux à base de phosphate, l'imatinib et la foscarnet peuvent provoquer une hypocalcémie.

«Hungry bone syndrome»

L'hypocalcémie après chirurgie d'une hyperparathyroïdie est souvent confondue avec une hypoparathyroïdie postopératoire. Elle est toutefois signe d'une absorption osseuse augmentée de calcium et de phosphore et s'accompagne ainsi d'une hypophosphatémie, contrairement à l'hypoparathyroïdie. Elle ne dure que quelques jours, mais nécessite une substitution pour stimuler la restitution du tissu osseux [9, 10]. Le même phénomène peut aussi être observé après chirurgie d'une hyperthyroïdie.

Traitement

De nombreuses préparations, dont les différences en termes de biodisponibilité ne sont pas cliniquement relevants, sont disponibles pour la substitution orale de calcium. Le malate de citrate de calcium est uniquement privilégié en cas d'achlorhydrie [11]. Les thiazides,

qui réduisent l'élimination rénale du calcium, sont recommandées en complément. L'hypoparathyroïdie nécessite la prescription concomitante de vitamine D hydroxylée (calcitriol). Le taux sérique doit alors rester dans la normale inférieure afin d'éviter une hypercalciurie. La substitution très difficile par PTH présente un rapport coût-bénéfice défavorable. En cas de carence en vitamine D, une substitution orale de vitamine D est d'abord prescrite, mais pas en présence de malabsorption ou à la suite d'un bypass gastrique, où une substitution parentérale est indiquée en raison de la mauvaise absorption des vitamines lipophiles. L'hypocalcémie aiguë cliniquement manifeste nécessite une substitution intraveineuse, généralement par du gluconate de calcium.

Dans ce contexte, il convient de noter que la tentative d'une substitution orale peut valoir la peine même en présence de symptômes légers et de valeurs de laboratoires limites.

Hypomagnésémie

Signification des valeurs limites

Le magnésium sérique est un faible indicateur du magnésium intracellulaire. Les patients présentant des valeurs normales peuvent très bien avoir une carence en magnésium, de même qu'une hypomagnésémie peut s'accompagner d'une quantité normale de magnésium dans l'organisme. Malgré tout, la mesure du taux sanguin de magnésium est restée la méthode standard pour déterminer rapidement le statut du magnésium [12]. En cas de valeurs limites, la cause est recherchée à l'anamnèse et l'examen clinique, rarement au moyen de tests de laboratoire. Cela nécessiterait des perfusions de magnésium ainsi qu'une surveillance de l'excrétion rénale du magnésium, ce qui n'est cliniquement pas praticable. Toutefois, la mesure du magnésium dans les érythrocytes est disponible. Mais comme une suspicion de carence en magnésium entraîne de toute façon une substitution orale, cette mesure n'a suscité peu d'intérêt du point de vue clinique. Elle pourrait théoriquement être utile dans les cas limites, mais il n'existe aucune publication de référence à ce sujet.

Les hypomagnésémies ne sont pas rares. En Allemagne, dans un groupe comptant 16 017 personnes apparemment saines et des patients ambulatoires, 17,8% présentaient une hypomagnésémie de $<0,76$ mmol/l; ce chiffre s'élevait même à 36% chez les personnes de plus de 70 ans. Dans cette étude, les valeurs situées entre 0,76 et 0,80 mmol/l ont été qualifiées de sous-optimales. Cela concernait 25,1% des personnes apparemment saines et 36,1% des patients, ce qui montre que les

valeurs limites sont associées à un risque pathologique accru [13].

A l'exception de ces observations, il n'existe que très peu de publications de références concernant les hypomagnésémies borderline. Des erreurs diagnostiques ont toutefois été décrites, en particulier des hypomagnésémies dues à des médicaments (voir plus loin).

Clinique

Sur le plan clinique, une hypomagnésémie ressemble à une hypocalcémie avec des symptômes neuromusculaires tels que prédisposition aux crampes, fasciculations, tétanie, crises d'épilepsie, fatigue générale et faiblesse. Il convient d'envisager la possibilité d'une hypomagnésémie même en présence de symptômes légers. Elle inhibe la sécrétion de PTH, entraînant ainsi une hypocalcémie. Elle est susceptible d'aggraver un asthme et de causer une néphrolithiase, car le magnésium est un inhibiteur de la cristallisation dans l'urine. Elle perturbe l'homéostasie glucidique et peut rendre difficile le traitement du diabète. Les conséquences cardiovasculaires telles qu'arythmies, insuffisance myocardique et hypertension sont peu établies [12].

Une légère hypomagnésémie est souvent détectée en cas de syndrome de fatigue chronique, mais aucun rôle causal ne lui est attribué [14].

Causes

Dans les situations suivantes, un dosage du taux de magnésium est généralement prescrite: sous-alimentation, malabsorption, perte intestinale due à une diarrhée chronique ou une pancréatite, tubulopathies, acidose diabétique, alcoolisme ainsi que crampes musculaires. L'hypomagnésémie peut également être observée en cas de «Hungry bone syndrome» (absorption cellulaire augmentée au niveau osseux; voir hypocalcémie), de syndrome de renutrition inappropriée (mécanisme inexplicé; voir hypophosphatémie) et de pancréatite aiguë (voir hypocalcémie). De même, l'acidose s'accompagne d'un déplacement dans le compartiment intracellulaire. La cause la plus fréquente, à savoir les médicaments [15], entraîne trop rarement la détermination du taux de magnésium, bien qu'elle puisse être très significative sur le plan clinique.

Hypomagnésémie d'origine médicamenteuse

La liste des médicaments susceptibles de provoquer une hypomagnésémie est longue (tab. 1) [15] et inclut notamment des substances très utilisées. Ces médicaments entraînent toujours une perte rénale de magnésium, à l'exception des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Même si l'usage chronique de diurétiques laisse envisager une hypomagnésémie, cela n'est pas suffisam-

Tableau 1: Médicaments provoquant une hypomagnésémie (selon [15]).

Insuline		
Médicaments antimicrobiens	Antibiotiques	Aminoglycosides, p. ex. gentamycine, tobramycine, amikacine
	Médicaments anti-parasitaires	p. ex. pentamidine
	Médicaments antiviraux	p. ex. foscarnet
	Fongicides	p. ex. amphotéricine B
Bêta-adrénergiques		
Bisphosphonates		
Digoxine		
Agents chimiothérapeutiques		
Diurétiques		
Anticorps anti-EGFR	Thiazides	Hydrochlorothiazide
	Diurétiques de l'anse	p. ex. furosémide
Immunosuppresseurs		
Inhibiteurs de la pompe à protons	Inhibiteurs de la calcineurine	p. ex. cyclosporine, tacrolimus
	Inhibiteurs de la kinase m TOR	p. ex. rapamycine, sirolimus
Inhibiteurs de la pompe à protons		
Oméprazole, Pantoprazole		

EGFR: «epidermal growth factor receptor»

ment le cas pour la prescription d'IPP, bien qu'un patient sous IPP sur huit développe une hypomagnésémie [15]. Les IPP augmentent le risque relatif d'hypomagnésémie à 1,43 (95% 1,08–1,88) [16]. En 2011, la «Food and Drug Administration» (FDA) américaine avait déjà lancé un «safety announcement» à ce sujet. Cependant, toutes les études ne l'ont pas confirmé [17]. En raison du risque d'arythmies, il convient d'y prêter attention en particulier chez les patients diabétiques et ceux atteints de maladies cardiovasculaires.

Une autre signification moins remarquée de la carence en magnésium est le rôle qu'elle joue dans la dépendance à diverses drogues (héroïne, morphine, cocaïne, nicotine, alcool, caféine, etc.). La carence en magnésium favorise la prédisposition à l'addiction aux substances psychoactives [18]. C'est pourquoi sa détermination fait partie de l'examen de base en cas de dépendance à une drogue. Elle est toutefois déjà incluse dans l'examen diagnostique de la sous-alimentation fréquente.

Traitement

Pour les cas sévères, un traitement intraveineux par sulfate de magnésium est disponible. L'hypomagnésémie légère ainsi que l'hypomagnésémie médicamenteuse sont souvent traitées par une prise orale de magnésium (300–600/jour) sur plusieurs semaines. En présence d'autres causes, le traitement de la maladie sous-jacente se trouve au premier plan, en particulier si sa symptomatique se recoupe avec celle d'une hypo-

magnésémie (faiblesse, fatigue). De nombreux sels de magnésium présentant une biodisponibilité comparable sont disponibles [12]. Ici aussi – comme en cas d'hypocalcémie borderline –, il convient de noter que la tentative d'une substitution orale peut être efficace en cas d'hypomagnésémie légère. Des contrôles tout les un à deux mois peuvent être utiles.

Hypophosphatémie

Signification des valeurs limites

Une hypophosphatémie survient chez 0,2–2,2% des patients d'un hôpital général, chez environ 30% du service de soins intensifs, chez 60–70% en cas d'infection et de sepsis et fréquemment après transplantation rénale [19]. Chez les malades graves hospitalisés, le diagnostic d'une hypophosphatémie est rarement ignoré. Elle présente également sa propre symptomatique. Les hypophosphatémies demeurent néanmoins souvent inaperçues. Même sévères, elles restent non reconnues dans 42% des cas, du moins en 1990 [20]. Elles revêtent toutefois une signification hématologique, neuromusculaire et cardiovasculaire [21]. Il est d'autant plus à craindre qu'aucune importance ne soit accordée aux hypophosphatémies borderline. Un taux de phosphate dans la normale inférieure peut aussi indiquer une hyperparathyroïdie normocalcémique [22].

La limite normale inférieure de la phosphatémie est peu discutée. Toutefois, étant donné que l'une des causes d'hypophosphatémie, le syndrome de renutrition inappropriée, est principalement diagnostiqué grâce à la survenue d'une hypophosphatémie [23], il s'est avéré que la limite normale inférieure était mal définie dans le cas de ce syndrome (voir plus loin).

Clinique

Les hypophosphatémies légères entraînent fatigue et faiblesse. En tant que symptômes concomitants d'une maladie, en particulier de malnutrition, maladie fébrile ou insuffisance cardiaque, elles sont généralement attribuées à la maladie sous-jacente. Elles participent néanmoins à la symptomatique de ces maladies. La fatigue et la faiblesse nécessitent leur propre programme de laboratoire incluant la détermination des taux de phosphore, calcium et magnésium. Parmi 87 patients atteints du syndrome de fatigue chronique, 9 ont révélé des hypophosphatémies avec diabète phosphaté [24].

Causes

Les causes les plus connues d'hypophosphatémie sont a) une absorption réduite (sous-alimentation, malnutrition, hypovitaminose D, troubles de l'absorption intestinale, vomissements, diarrhées), b) une excrétion rénale augmentée (hyperparathyroïdie, rachitisme hy-

pophosphatémique, tumeurs productrices de «PTH-related protein» ou «fibroblast growth factor 23» [FGF23] [26], acidose métabolique [25], alcalose respiratoire, syndrome de Fanconi) et c) une absorption intracellulaire augmentée (leucémie aiguë). Une cause relativement fréquente de la perte rénale de phosphate est l'augmentation du facteur de croissance FGF23 qui inhibe la réabsorption du phosphate dans les reins [26]. Elle se trouve en présence de tumeurs mésenchymateuses, myélome multiple, lymphome de Hodgkin [27]. Vient ensuite le rachitisme hypophosphatémique résistant à la vitamine D [28]. Une excrétion pathologiquement augmentée de phosphate peut être facilement enregistrée à l'aide du TRP%, le taux de réabsorption tubulaire du phosphore.

Les médicaments ainsi que la reprise alimentaire sont des causes relativement fréquentes d'hypophosphatémie légère.

Contrairement au calcium, une hypophosphatémie peut indiquer une carence en phosphore.

Hypophosphatémie d'origine médicamenteuse

Comme dans le cas du magnésium, l'hypophosphatémie induite par des médicaments passe facilement inaperçue, premièrement en raison de sa symptomatique non spécifique. Il convient toutefois de l'envisager en cas de traitement par insuline, glucagon, épinéphrine, dopamine, bêta-2-agonistes, corticostéroïdes, dérivés de la xanthine, diurétiques, salicylate, médicaments antiviraux, préparations parentérales à base de fer et antiacides (à base d'aluminium) se liant au phosphate, qui sont plus rarement prescrits [29].

Ces dernières années, l'hypophosphatémie induite par le fer a été de plus en plus souvent décrite [30]. Après une administration intraveineuse de fer, unique ou répétée, une hypophosphatémie passagère ou persistante se présente, qui peut rester asymptomatique à court terme, mais peut entraîner les symptômes mentionnés ci-dessus et même des tableaux cliniques

graves en cas de thérapie ferrique répétée. Ils dépendent de la préparation de fer administrée [31]. Le risque le plus élevé est attribué au carboxymaltose ferrique et au fer-polymaltose ainsi qu'au complexe fer-saccharose [32]. Cela peut parfaitement être évité par l'utilisation de dérisomaltose ferrique (fer-isomaltoside) et de ferumoxytol [21, 32–34].

Syndrome de renutrition inappropriée

Le syndrome de renutrition inappropriée survient lors de la reprise de l'alimentation après privation de nourriture ou sous-alimentation («refeeding syndrome») [23, 35–37]. Il est principalement défini par l'hypophosphatémie concomitante, bien qu'il s'accompagne également d'une hypocalcémie et d'une hypomagnésémie. L'hypophosphatémie est la conséquence d'une forte absorption intracellulaire d'électrolytes. Elle explique une partie des symptômes non spécifiques et nécessite une substitution ciblée. Bien que le syndrome soit identifié par la découverte d'une l'hypophosphatémie, la limite normale inférieure est ici aussi mal définie [23]. La limite normale inférieure est généralement fixée à 0,8 mmol/l, mais les termes d'hypophosphatémie modérée (0,65–0,34 mmol/l) et d'hypophosphatémie sévère (<0,32 mmol/l) sont également employés [19, 37]. Le clinicien devrait toutefois s'inquiéter à partir de valeurs au-dessous de 0,8 mmol/l. Il doit déjà prêter attention à des valeurs s'approchant de la limite normale inférieure, et encore plus à des valeurs légèrement abaissées, car elles pourraient indiquer un contexte pathologique.

Traitement

Une hypophosphatémie légère peut être traitée par des suppléments oraux ou des aliments riches en phosphore (p. ex. produits laitiers). Au dosage habituel de quelques grammes par jour, les préparations orales à base de phosphore provoquent des diarrhées et doivent donc être prises en petites doses de seulement 0,5 g réparties sur la journée. L'hypophosphatémie chronique nécessite l'ajout de vitamine D, l'hypophosphatémie due au FGF23 celui de calcitriol [38]. La substitution peut elle-même entraîner la guérison rapide d'une neuropathie due au manque de phosphore [39].

Disclosure statement

L'auteur n'a pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2021.08613>.

Correspondance:
Prof. em. Dr méd.
Peter Burckhardt
Clinique Bois Cerf/
Hirslanden
Avenue d'Ouchy 31
CH-1006 Lausanne
pmburckhardt[at]
bluewin.ch

L'essentiel pour la pratique

- Les taux limites de calcium, magnésium et phosphore dans le sérum ne sont pas des valeurs absolues de séparation entre le normal et le pathologique. Les valeurs de laboratoire situées dans la plage normale mais proches de la limite inférieure nécessitent une réflexion diagnostique.
- Des taux réduits de magnésium et phosphore sont souvent des signes de maladies chroniques et participent à leurs symptômes.
- Les médicaments représentent les causes les plus fréquentes de taux réduits de calcium, magnésium et phosphore.