

Hypophosphorémie chez le malade grave

Hypophosphatemia in critically ill patients

T. Nguyen et J.-L. Vincent

Service des Soins Intensifs, Hôpital Erasme

RESUME

Le phosphore est un élément minéral indispensable au fonctionnement cellulaire. La prévalence de l'hypophosphorémie est particulièrement importante chez le malade grave. Les mécanismes d'hypophosphorémie sont une augmentation de l'excrétion rénale, une diminution de l'absorption digestive, un shift intracellulaire accompagné ou non d'une déplétion du pool total de phosphore et les états cataboliques extrêmes. Les manifestations cliniques sont surtout apparentes en cas d'hypophosphorémie sévère et consistent en des altérations respiratoires, musculo-squelettiques, pulmonaires et neurologiques. L'hypophosphorémie doit être corrigée surtout si elle est sévère et symptomatique.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 154-7

ABSTRACT

Phosphorus is a mineral element essential to cellular function. The prevalence of hypophosphatemia is particularly high in critically ill patients. Hypophosphatemia may be the result of increased renal excretion, reduced digestive absorption, intracellular shift accompanied or not by depletion of the total phosphorus pool, and extreme catabolic states. Clinical manifestations are especially apparent in severe hypophosphatemia and include impairments of the respiratory, musculo-skeletal, pulmonary, and neurological systems. Hypophosphatemia must be corrected, especially if it is severe and symptomatic.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 154-7

Key words : *hypophosphatemia, phosphorus, critically ill patients*

INTRODUCTION

Le phosphore dans l'organisme est essentiellement combiné à l'oxygène sous forme d'anions phosphates (H_2PO_4^- , HPO_4^{2-}) qui soit circulent libres dans le sérum soit sont liés à des molécules organiques (protéines, lipides, etc.). Ceci explique pourquoi la littérature anglophone parle essentiellement d'hypophosphatémie (*hypophosphatemia*). Le phosphore est un élément indispensable du métabolisme énergétique cellulaire notamment dans le métabolisme de l'adénosine triphosphate (ATP) et la régulation du 2,3 diphospho-glycérate (2,3 DPG) dans le globule rouge. Le phosphore a d'autres rôles importants dans l'homéostasie acido-basique (tampon urinaire), la phosphorylation de nombreuses enzymes, hormones et autres molécules de signalisation cellulaire. C'est également un composant structurel important des membranes cellulaires (phospholipides), des acides nucléiques et des nucléoprotéines.

Une alimentation ordinaire apporte entre 800 et 1.400 mg de phosphore par jour. On trouve le

phosphore dans beaucoup d'aliments, mais surtout dans les céréales complètes, les laitages et le poisson.

La distribution du phosphore dans l'organisme est indiquée sur la figure 1.

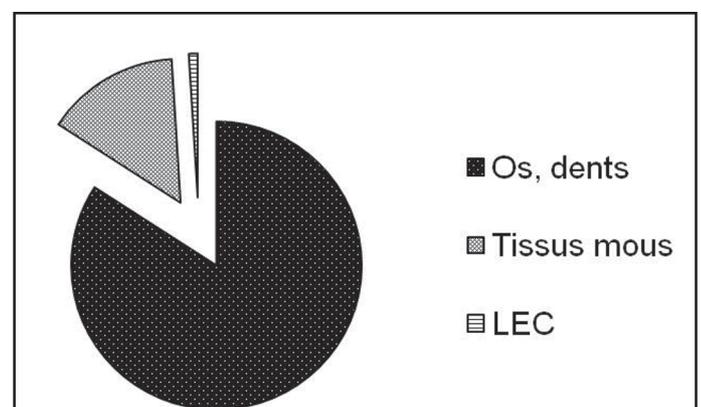
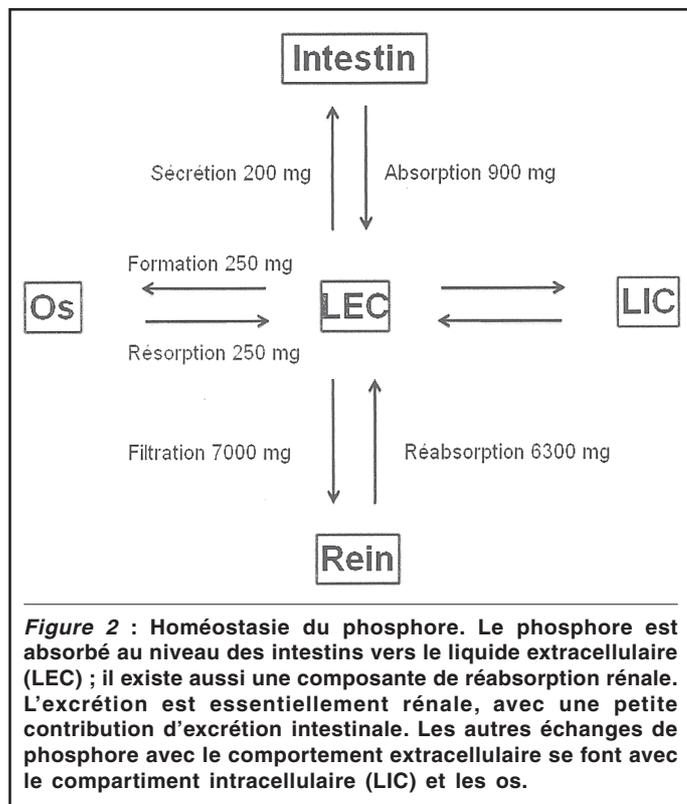


Figure 1 : Le pool total du phosphore contient 700 g dont 84,9 % dans les os, dents, 15 % dans les tissus mous (muscles, viscères), 0,1 % dans le liquide extracellulaire (LEC).

On constate que le phosphore circulant ne représente qu'une infime portion du *pool* total de phosphore. Il s'ensuit qu'une hypophosphorémie plasmatique ne s'accompagnera pas toujours d'une déplétion du *pool* de phosphore total.

La figure 2 illustre l'homéostasie du phosphore.



Les mécanismes menant à une hypophosphorémie peuvent être ramenés à quatre : augmentation de l'excrétion urinaire, diminution de l'absorption intestinale, redistribution vers le compartiment intracellulaire et les états cataboliques extrêmes.

Certaines pathologies impliquent plusieurs mécanismes. Par exemple, les patients éthyliques chroniques peuvent présenter une déplétion intracellulaire en phosphore qui entraîne une redistribution intracellulaire, une fuite rénale en raison de l'action de l'alcool sur les tubules rénaux, et une carence en phosphore.

Les valeurs normales de la phosphorémie plasmatique sont de 2,5 à 4,5 mg/dl¹. On parle d'hypophosphorémie modérée si la phosphorémie est entre 1,0 à 2,5 mg/dl et sévère si elle est inférieure à 1,0 mg/dl.

L'hypophosphorémie plasmatique entraîne une perturbation du métabolisme de l'ATP, donc du métabolisme énergétique de la cellule et des fonctions cellulaires. L'autre conséquence majeure est une diminution du 2,3 DPG dans le globule rouge, avec comme fâcheuse conséquence le déplacement de la courbe de dissociation de l'hémoglobine vers la gauche, avec une moindre libération de l'oxygène vers les tissus.

Les causes principales d'hypophosphorémie sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Causes principales d'hypophosphorémie.

Redistribution intracellulaire

Syndrome de renutrition
Alcalose respiratoire
Insulinothérapie

Pertes rénales

Diurétiques
Diurèse osmotique
Hyperparathyroïdie
Dysfonction tubulaire proximale (syndrome de Fanconi)

Absorption intestinale diminuée

Malnutrition
Antiacides fixant le phosphate
Déficience en vitamine D
Diarrhée chronique
Aspiration naso-gastrique
Syndromes de malabsorption

Etats cataboliques extrêmes

Brûlures
Trauma
Sepsis

EPIDEMIOLOGIE

Une hypophosphorémie modérée ou sévère est trouvée chez 0,2 à 3,1 % des patients hospitalisés². Cette prévalence augmente notablement chez les patients des soins intensifs pour atteindre 26 à 45 %^{3,4}. Les patients des soins intensifs sont plus à risque de développer une hypophosphorémie en raison d'une déplétion phosphorée préexistante concernant soit le *pool* total soit seulement le liquide extracellulaire (malnutrition, pertes rénales, alcoolisme) ; ils sont davantage susceptibles de subir une redistribution intracellulaire du phosphore (alcalose respiratoire, sepsis, insulinothérapie).

Plusieurs études (tableau 2) ont montré que l'hypophosphorémie est associée à une augmentation de la mortalité intrahospitalière sans pour autant démontrer un lien de causalité.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le mécanisme prépondérant de l'hypophosphorémie en situation critique est le *shift* intracellulaire du phosphore lié à différents processus :

- Alcalose respiratoire : l'hyperventilation provoque une augmentation du pH intracellulaire, ce qui active la glycolyse et donc la consommation de phosphate et la redistribution du phosphore extracellulaire vers le compartiment intracellulaire.
- Renutrition/insulinothérapie : l'augmentation de l'insuline induite par l'apport de glucose ou l'administration exogène favorise l'entrée de glucose et de phosphore à partir du milieu extra-cellulaire dans les cellules.
- Tumeurs à renouvellement rapide : ces masses de cellules en division rapide vont induire une captation massive du phosphore extracellulaire.

Tableau 2 : Association entre l'hypophosphorémie et la mortalité parmi les patients hospitalisés d'après Brunelli *et al.*⁶.

| Type d'étude | Population de patients | Définition de l'HP | N | Observation |
|-------------------------------------|------------------------------|----------------------------|--------------------------|--|
| Cas-contrôle ⁷ | Hospitalisés ; > 65 ans | ≤ 0,77 mmol/l ^b | 325 HP, 326 contrôles | Mortalité 2,8 fois supérieure (2,0 à 3,89) ^a |
| Cohorte rétrospective ⁸ | Hospitalisés | 0,33 mmol/l | 10.197 | Mortalité 18,2 <i>versus</i> 4,6 % (P < 0,001) |
| Cohorte rétrospective ³ | Soins intensifs chirurgicaux | LIN | 60 HP, 148 contrôles | Mortalité 30 <i>versus</i> 15,2 % (P < 0,05) |
| Cas-contrôles appariés ⁹ | Patients septiques | 0,32 mmol/l | 26 HP, 29 contrôles | Mortalité 8 fois supérieure (2,3 à 27,6) ^a |

HP : hypophosphorémie ; LIN : limite inférieure de la normale.
^a Intervalle de confiance de 95 % ; ^b 0,77 mmol/l = 2,5 mg/dl.

CLINIQUE

Les hypophosphorémies modérées (1,0-2,5 mg/dl) sont le plus souvent asymptomatiques. Ce sont les hypophosphorémies sévères (< 1,0 mg/dl) qui sont symptomatiques. Les signes et symptômes associés à l'hypophosphorémie sont résumés dans le tableau 3.

asymptomatiques ne doivent pas être nécessairement traitées. Les hypophosphorémies consécutives à un *shift* intracellulaire peuvent être corrigées par action sur le mécanisme causal (hyperventilation, administration d'insuline, etc.).

En cas d'hypophosphorémie sévère (< 1,0 mg/dl), la correction de l'hypophosphorémie se fera par apport par voie intraveineuse, à raison de 90 mEq de phosphore par jour (en cas de carence modérée), à 270 mEq (en cas de carence sévère)⁵. La contre-indication principale à un tel traitement est l'hypercalcémie ; en effet, le calcium va alors se combiner au phosphate pour former des dépôts calciques ectopiques (phosphate de calcium) au niveau des tissus mous et des vaisseaux. Le produit Ca x P est considéré comme un indicateur du risque de calcification dans les tissus mous ; le consensus admet la valeur arbitraire de 70 mg²/dl² ou 5,6 mmol²/l² comme seuil à ne pas dépasser. Les autres complications du traitement de l'hypophosphorémie sont l'hypocalcémie (par combinaison du calcium avec le phosphate), l'hypotension (suite à l'hypocalcémie), les conséquences de l'administration des solutions contenant du phosphore : l'hypervolémie, l'hyperkaliémie, l'hypernatrémie et évidemment l'hyperphosphorémie. Tout traitement d'une hypophosphorémie devra donc s'accompagner d'une surveillance du phosphore et du calcium plasmatiques.

Tableau 3 : Manifestations cliniques de l'hypophosphorémie (sévère).

| |
|--|
| Respiratoires Insuffisance respiratoire aiguë Difficulté de sevrage du respirateur |
| Musculo-squelettiques Faiblesse musculaire Rhabdomyolyse Déminéralisation osseuse |
| Hématologiques Hémolyse Altérations de la phagocytose leucocytaire ou du chimiotactisme |
| Neurologiques Altération de l'état de conscience (confusion, <i>delirium</i> , coma) Altérations de la marche Paresthésies |
| Cardiovasculaires Cardiomyopathie Insuffisance cardiaque congestive Arythmies |
| Métaboliques Acidose métabolique |

Les conséquences cliniques les plus fréquentes seront une difficulté au sevrage du respirateur chez les patients ventilés mécaniquement en raison d'une faiblesse du diaphragme, des anomalies neurologiques diverses, des troubles de la coagulation et une atteinte cardiaque (dépression myocardique, arythmies). Notons cependant que d'autres anomalies électrolytiques peuvent contribuer aux symptômes de ces patients.

TRAITEMENT

Les hypophosphorémies modérées (1,0-2,5 mg/dl)

BIBLIOGRAPHIE

1. Reilly RF : Disorders of serum phosphorus. In : Reilly RF, Perazella MA, eds. *Nephrology in 30 Days*. New York, McGraw-Hill Professional, 2005 : 161-76
2. Gaasbeek A, Meinders AE : Hypophosphatemia : An update on its etiology and treatment. *Am J Med* 2005 ; 118 : 1094-111
3. Zazzo J-F, 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 ; 21 : 826-31
4. Rimailho A : Causes et conséquences des hypophosphorémies. *Soins Intens Méd Urg* 1986 ; 2 : 177-85
5. Miller DW, Slovis CM : Hypophosphatemia in the emergency department therapeutics. *Am J Emerg Med* 2000 ; 18 : 457-61

6. Brunelli SM, Goldfarb S : Hypophosphatemia : Clinical Consequences and Management.
J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 1999-2003
7. 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 ; 257 : 461-8
8. Camp MA, Allon M : Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. Miner Electrolyte Metab 1990 ; 16 : 365-8
9. Shor R, Halabe A, Rishver S *et al.* : Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor.
Ann Clin Lab Sci 2006 ; 36 : 67-72

Correspondance et tirés à part :

T. NGUYEN
Hôpital Erasme
Service des Soins Intensifs
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : jlvincen@ulb.ac.be

Travail reçu le 30 septembre 2010 ; accepté dans sa version définitive le 25 mars 2011.