

Mise au point

Hypophosphorémies en réanimation

Hypophosphatemia in the ICU

C. Thomas ^a, F. Fourrier ^{b,*}^a Service de réanimation médicale, hôpital de l'Archet, centre hospitalier régional universitaire de Nice, France^b Service de réanimation polyvalente, EA 2689 université de Lille-2, hôpital Roger-Salengro, centre hospitalier régional universitaire de Lille, 59037 Lille cedex, France

Reçu le 11 février 2003 ; accepté le 5 mars 2003

Résumé

La distribution ubiquitaire du phosphore dans l'organisme rend compte de son rôle capital dans le métabolisme cellulaire et ainsi des conséquences très diverses que peut avoir sa carence relative ou absolue. Les hypophosphorémies sont fréquemment observées en réanimation et sont associées à une surmortalité significative. Les situations exposant à ce risque sont identifiées de longue date, de même que leurs conséquences cliniques. L'hypophosphorémie peut être liée à une déplétion phosphorée vraie ou à un transfert intracellulaire de phosphore lorsque la glycolyse est stimulée. Les hypophosphorémies de transfert très fréquemment observées au cours du traitement des acidocétoses ou de l'alcalose ventilatoire ne semblent pas avoir de conséquences cliniques importantes. Au contraire, les hypophosphorémies observées chez les patients éthyliques chroniques ou sévèrement dénutris sont susceptibles de provoquer des manifestations cardiaques, respiratoires ou musculaires graves. L'hypophosphorémie des infections sévères et du choc septique est directement induite par les cytokines pro-inflammatoires et possède une valeur pronostique péjorative. Une supplémentation phosphorée est indiquée chez les patients éthyliques et dénutris, au cours de la nutrition parentérale et quelle que soit la situation clinique, lorsque la phosphorémie est inférieure à 10 mg l⁻¹.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Hypophosphatemia is commonly observed in acutely ill patients. Several clinical situations may induce it. The decrease in blood phosphate level may be due to an intracellular phosphorus shift and trapping or secondary to phosphate depletion. When observed in insulin-treated diabetic ketoacidosis or after sustained respiratory alkalosis, hypophosphatemia is usually not complicated and improves spontaneously. On the other hand, phosphate depletion may induce severe cardiac, respiratory and neuromuscular complications especially in alcoholic and long-starving patients, when refeeding uses a high carbohydrate diet or glucose infusion. Cytokine-induced hypophosphatemia may also occur in severe sepsis, septic shock and bacteremia. Although there is no general agreement in this field, phosphate supplementation is indicated in malnourished and alcoholic patients, during exclusive parenteral nutrition or whatever the clinical situation, when phosphate blood level has decreased below 10mg l⁻¹.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Phosphore ; Hypophosphorémie ; Syndrome de renutrition ; Alcalose ventilatoire ; Sepsis**Keywords:** Phosphorus; Hypophosphatemia; Refeeding syndrome; Respiratory alkalosis; Sepsis

1. Introduction

La distribution ubiquitaire du phosphore dans l'organisme rend compte de son rôle capital dans le métabolisme cellu-

laire et ainsi des conséquences très diverses que peut avoir sa carence relative ou absolue. De très nombreuses situations sont susceptibles de modifier le métabolisme du phosphore et d'induire un syndrome de déplétion phosphorée aiguë, dont la réalité n'a pourtant été reconnue qu'à partir des années 1970. L'incidence des hypophosphorémies est globalement

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : f-fourrier@chru-lille.fr (F. Fourrier).

sous-estimée chez les patients hospitalisés en réanimation, les hypophosphorémies sévères aggravent le pronostic vital notamment en raison de leur retentissement hémodynamique et sur l'hématose. Malheureusement, il n'y a pas eu beaucoup d'études cliniques de bonne qualité méthodologique réalisées sur le sujet, ce qui rend aujourd'hui encore assez difficile de préciser les indications de la supplémentation phosphorée. La présente mise au point envisagera successivement le bilan du phosphore et ses actions métaboliques, la description des situations cliniques de réanimation pouvant s'accompagner de perturbations phosphorées et de leurs conséquences potentielles, enfin le traitement substitutif du syndrome de déplétion en phosphore.

2. Bilan du phosphore et rôle physiologique

2.1. Bilan du phosphore

L'organisme humain contient 700 g de phosphore (P), dont 9 à 10 % présents dans le muscle squelettique et 80 % contenus dans un stock non rapidement mobilisable au sein des cristaux d'hydroxy-apatite du squelette osseux. Le P représente dans ces secteurs un composant structurel majeur au sein des complexes phosphocalciques. Le P intracellulaire (Pic) existe essentiellement sous forme organique. C'est le principal anion intracellulaire, avec une concentration moyenne de 100 mmol l^{-1} . Il joue un rôle fonctionnel dans le transport de l'énergie, les réactions enzymatiques et les systèmes tampon. Il joue un rôle structurel pour les membranes, micro-filaments, micro-tubules, phospho-crétine, seconds messagers, adénosine diphosphate (ADP) et triphosphate (ATP), coenzymes [1].

Le P extracellulaire représente seulement 1 pour mille du P total (700 mg). Le P plasmatique existe sous deux formes : inorganique sous forme de phosphates (HPO_4^{2-} et H_2PO_4^-) ; organique, liée aux lipides et aux protéines. La phosphorémie désigne la concentration plasmatique de P total. Elle est habituellement assimilée à la phosphatémie, normalement comprise entre 30 et 45 mg l^{-1} ou entre $0,77$ et $1,45 \text{ mmol l}^{-1}$ à jeun. En post-prandial la phosphatémie peut approcher 60 mg l^{-1} .

Les échanges de P inorganique (Pi) entre les secteurs extra- et intracellulaire (y compris les cellules du tube digestif et les cellules tubulaires rénales) sont permis et régulés par des co-transports sodium-Pi (NaPi) [2]. Les gènes de ce groupe de transporteurs ont été séquencés à partir de 1991. Trois NaPi ont été identifiés chez l'homme. Les NaPi-I ont été identifiés dans les reins et le cerveau humain et leur synthèse est sensible à l'action de l'insuline et du glucagon. Leur rôle exact n'est pas encore déterminé, mais semble permettre l'intégration de Pi dans les cellules à haut métabolisme glucidique. Les NaPi-III sont ubiquitaires chez le rat, mais leur répartition chez l'homme n'est pas connue. Les NaPi-II sont situés sur la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales (NaPi-IIa) et sur la muqueuse intestinale (NaPi-IIb) [2]. Environ 65 % du P ingéré est absorbé par

leur intermédiaire au niveau du duodénum, le reste est absorbé par l'intestin grêle de manière passive. L'alimentation normale apporte 700 à 1200 mg de P par jour, ce qui couvre largement les besoins moyens, évalués à 600 mg j^{-1} . L'absorption duodénale est accrue au cours d'un régime pauvre en P et sous l'influence du calcitriol ; elle est abaissée dans les conditions opposées.

Le rein permet la régulation du bilan de P par l'intermédiaire des NaPi-IIa disposés sur le versant luminal des cellules tubulaires : 60 à 70 % du Pi ultrafiltré est réabsorbé par le tube contourné proximal, 5 à 10 % par le tube droit proximal et 5 à 10 % par le tube distal. Une pompe Na/K ATPase baso-latérale provoque un flux sortant de sodium qui génère un flux entrant au niveau du pôle luminal de la cellule. Ce flux permet le fonctionnement des NaPi. Au total, de 3 à 20 % du Pi filtré sont ainsi éliminés dans les urines. La parathormone (PTH) inhibe le co-transport Na-P et induit ainsi une augmentation de la phosphaturie. La réabsorption rénale de Pi est saturable : le TmPO_4 représente la phosphatémie — proche de la phosphatémie à jeun — à partir de laquelle la réabsorption est maximale. Cette valeur dépendant du débit de filtration glomérulaire (DFG), le rapport TmPO_4/DFG évalue précisément la capacité de réabsorption tubulaire [3]. La réabsorption est soumise à de nombreux facteurs rencontrés en réanimation (Tableau 1).

2.2. Phosphore et bilan énergétique de la cellule

Le Pic est un élément central du métabolisme énergétique. Le catabolisme permet la synthèse d'ATP à partir de Pi et d'ADP. Cette réaction endergonique est catalysée par l'ATP-synthase qui crée des liaisons adénosine-P de haute énergie. Elle est couplée aux réactions exergoniques de la dégradation cytosolique des polysaccharides, des protéines et des lipides. L'hydrolyse des polysaccharides suivie de la glycolyse anaérobie permet la production d'une faible quantité d'ATP mais surtout de pyruvate. L'inclusion du pyruvate dans le cycle tricarboxylique mitochondrial (cycle de Krebs) permet une production importante d'ATP, couplée à la chaîne respiratoire. Les acides gras et les acides aminés peuvent rejoindre le cycle de Krebs par différentes voies métaboliques.

L'hydrolyse de l'ATP est la principale source d'énergie du fonctionnement cellulaire. Le P joue ainsi un rôle capital dans l'anabolisme, les mitoses, la mobilité et la contractilité cellulaire, le transit intracytosolique de molécules (parmi lesquels des neurotransmetteurs par le système des kinésines) et d'organites intracellulaires.

Le 2,3 di-phosphoglycérate (2,3DPG) contient environ 80 % du P érythrocytaire. Cette molécule est issue d'une voie métabolique dérivée de la glycolyse (cycle de Rapoport-Luebering) et possède une affinité pour les sous-unités bêta de l'hémoglobine. Sa fixation à chacune des deux molécules et son positionnement au centre de l'hémoglobine provoque une trans-conformation allostérique et une diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène [4,5].

Tableau 1
Facteurs principaux modifiant le métabolisme du phosphore

Circonstances	Réabsorption tubulaire de Pi	Principaux mécanismes
Carence d'apports en P	Augmentée	Baisse de la charge filtrée Augmentation de la densité membranaire des NaPi
Hypercalcémie sévère	Augmentée	Baisse de la charge filtrée Baisse du DFG Effets tubulaires directs Baisse de la PTH
Hypervolémie	Diminuée	Augmentation de la charge filtrée Baisse de la réabsorption hydrosodée au TCP
Hypovolémie	Augmentée	Baisse de la concentration luminale de Pi Effets opposés à ceux de l'hypervolémie
Acidose métabolique	Diminuée	Modifications du transit membranaire des NaPi
Alcalose métabolique	Augmentée	
Acidose respiratoire	Diminuée	Variations de la phosphorémie par mouvements intracellulaires
Alcalose respiratoire	Augmentée	
Glucose	Diminuée	Diurèse osmotique Effet tubulaire direct
Insuline	Augmentée (effet modéré)	Transfert intracellulaire du P et diminution de la charge filtrée
Glucagon	Diminuée	Stimulation de la néoglucogénèse, augmentation du P intracellulaire
Parathormone	Diminuée (effet majeur)	Endocytose des NaPi du TCP Inhibition de la Na/K ATPase
Vitamine D	Diminuée	Charge filtrée augmentée par augmentation de l'absorption digestive
Administration chronique		
Administration aiguë	Indéterminée	
Glucocorticoïdes	Diminuée	Diminution de la réabsorption proximale dépendante du sodium

3. Hypophosphorémies (HP) en réanimation

Un à trois pour cent des patients « tout venant » hospitalisés en médecine présentent une hypophosphorémie [6,7]. Cette prévalence est beaucoup plus élevée en réanimation : 26 % dans l'étude de Rimailho [8], 45 % en réanimation chirurgicale d'après Zazzo [9]. Les hypophosphorémies profondes inférieures à 0,5 mmol l⁻¹ sont moins fréquentes, variant de 4 à 8 % dans ces mêmes études.

3.1. Mécanismes et circonstances étiologiques (Tableau 2)

. Théoriquement, il existe une différence importante entre déplétion phosphorée et hypophosphorémie [10]. Dans le

Tableau 2
Causes principales et mécanismes des hypophosphorémies en réanimation

Causes	Mécanismes
<u>Terrain favorisant</u>	
1. Dénutrition	1. Carence d'apports
2. Ethylisme chronique	2. Déplétion musculaire • Baisse du TmPO4 • Perte digestive
3. Sevrage éthylique	3. Alcalose respiratoire
4. Traitement par diurétiques	4. Perte rénale
<u>Carence d'apports</u>	
1. En P ou Vitamine D	o Baisse de l'absorption digestive.
2. Sucralfate	o Chélateur digestif.
3. Nutrition parentérale totale	o Quantité limitée de P dans les préparations
4. Corticothérapie	o Baisse de l'absorption digestive
<u>Pathologies de réanimation</u>	
1. Alcalose ventilatoire par ventilation mécanique	1. Transfert intracellulaire
2. Choc septique	2. Indéterminé (cytokines, catécholamines)
3. Accès palustre	3. Fuite rénale
4. Chirurgie lourde	4. Multifactoriel
5. Traumatisme crânien	5. Perte rénale
6. Brûlures graves	6. Multifactoriel
7. Acidocétose traitée	7. Transfert lié à l'insuline
8. Syndrome de re-nutrition	8. Transfert intracellulaire
9. Syndrome malin des neuroleptiques et coup de chaleur	9. Transfert intracellulaire
10. Greffe de moelle	10. Transfert intracellulaire

premier cas, à la suite d'une carence d'apport ou d'une perte prolongée, il existe une diminution du pool phosphoré total. La constitution progressive de la déplétion explique un retentissement modeste sur la phosphorémie qui peut rester parfaitement normale ou peu abaissée. Dans le second cas, la chute de la concentration plasmatique du phosphore inorganique est secondaire à un phénomène de transfert intracellulaire.

Les situations de déplétion phosphorée sont rarement acquises en réanimation. Elles doivent être recherchées lorsque l'hypophosphorémie est constatée dès l'admission, car elles relèvent de situations chroniques. Elles répondent aux mécanismes suivants :

- insuffisance d'apport prolongée (anorexie, famine, malnutrition chronique) ;
- diminution de l'absorption intestinale (vomissements, aspirations gastriques ou duodénales, anti-acides). Les HP sévères secondaires à la prise de gels d'alumine sont connues depuis 1968 [10]. Le sucralfate est également susceptible de provoquer une HP [11] ;
- augmentation des pertes urinaires (hyperparathyroïdie, syndrome de Fanconi, polyurie osmotique, diurétiques, inhibition de l'anhydrase carbonique). L'hypomagnésémie favorise également la fuite rénale de P [12].

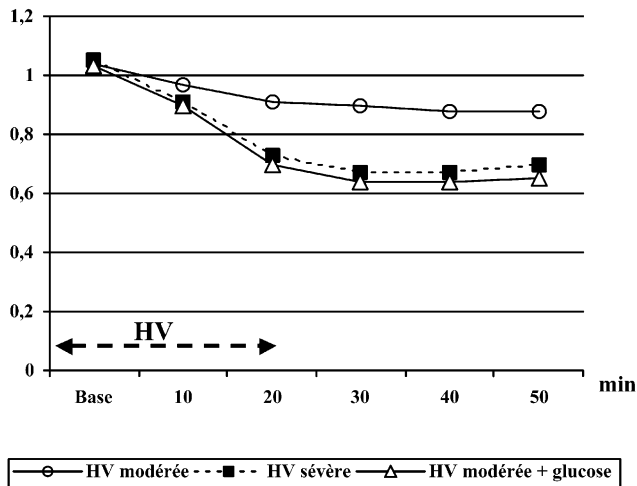


Fig. 1. Hypophosphorémie de l'alcalose ventilatoire (d'après référence 15). Modifications de la phosphorémie (mmol l^{-1}) induites par une hyperventilation (HV) de 20 min. Une HV modérée provoque, lorsqu'elle est associée à une perfusion de glucose, une hypophosphorémie aussi sévère et prolongée que celle induite par une HV profonde.

Les hypophosphorémies « de transfert » sont beaucoup plus fréquentes en réanimation et peuvent être profondes. Le phénomène de redistribution phosphorée est le plus souvent secondaire à une stimulation brutale de la glycolyse avec phosphorylation du glucose. Trois situations très fréquemment rencontrées en réanimation provoquent ce phénomène : l'alcalose respiratoire, l'augmentation des hormones de stress (insuline, glucagon, adrénaline, cortisol) et le syndrome de renutrition.

- **Alcalose respiratoire** : L'alcalose métabolique provoque une HP modérée et progressive, secondaire à une augmentation de la phosphaturie et de la sécrétion de PTH. Au contraire, l'alcalose ventilatoire induit une HP rapide et souvent profonde. L'HP est secondaire à la diminution du CO_2 intracellulaire qui accélère la glycolyse en augmentant l'activité de la phospho-fructokinase. Le transfert intracellulaire du P augmente en proportion de la demande enzymatique. L'HP est d'autant plus sévère et prolongée que l'alcalose est importante. La chute de la phosphorémie peut dépasser 40 % de la valeur de base et sa durée peut excéder largement la période d'hyperventilation. Elle est significativement potentialisée par l'administration éventuelle de glucose (Fig. 1) [13]. En réanimation, la ventilation mécanique à haut volume est ainsi susceptible d'induire une HP extrêmement brutale et profonde, en particulier chez les patients sédatisés. Les patients BPCO en acidose respiratoire chronique, trop brutalement ventilés sont à très haut risque d'HP [14,15]. Toutes les situations d'hyperventilation soutenue peuvent aussi s'accompagner d'une HP. Ainsi pourraient s'expliquer les HP observées au cours des pneumopathies hypoxémiantes avec hypocapnie, des intoxications aux salicylés, du syndrome malin des neuroleptiques [16] et du « coup de chaleur » chez les coureurs de fond [17,18].

- **Perturbations hormonales** : L'insulinothérapie provoque un transfert intracellulaire de P et une HP en agissant sur la synthèse des NaPi [19]. Au cours des acidocétoses, la carence insulínique a favorisé une déplétion en P en diminuant l'entrée cellulaire de glucose, la glycolyse et la synthèse d'ATP. Une déplétion phosphorée s'y associe en raison de la diurèse osmotique. L'administration d'insuline va démasquer le déficit phosphoré en provoquant une entrée brutale de phosphore dans la cellule et en stimulant la glycolyse. On explique de la même façon les HP observées sous catécholamines.
- **Le syndrome de renutrition** : une HP est fréquente au cours de la nutrition parentérale totale [20]. Elle est potentialisée par une dénutrition préalable [21]. Associée à d'autres perturbations électrolytiques (intolérance au glucose, hypokaliémie, hypomagnésémie, acidose) elle constitue le syndrome de renutrition qui expose à des complications viscérales graves. En réanimation, même un bref arrêt d'alimentation expose au risque d'HP. Dans l'étude de Marik [22], 34 % des patients soumis à une renutrition après 48 h de jeûne ont développé une HP ; le taux sérique de pré-albumine était le seul facteur de risque significativement associé à l'HP ; les patients ayant développé une HP présentaient une plus longue durée d'hospitalisation et de ventilation mécanique.

Des circonstances étiologiques particulières méritent d'être individualisées en raison de leur fréquence en réanimation et de l'intrication des mécanismes physiopathologiques :

- L'HP est particulièrement fréquente chez les patients éthyliques chroniques hospitalisés [7]. Ces patients présentent une déplétion phosphorée musculaire chronique parfois profonde responsable d'une véritable myopathie alcoolique [23]. Il existe par ailleurs une fuite rénale par baisse du TmPO_4/DFG par action tubulaire directe de l'alcool [24]. L'hypomagnésémie également fréquente chez l'éthylique favorise de plus cette fuite rénale. La carence d'apports en P est inconstante et facultative pour voir apparaître une HP mais est fréquemment favorisée par l'ingestion d'antiacide. Au cours du sevrage éthylique, l'hyperventilation alvéolaire peut aggraver l'HP ;
- L'HP est fréquente dans le sepsis, notamment au cours des septicémies et des infections bactériennes à Gram négatif [25,26]. Elle aggrave le pronostic des pneumopathies bactériennes [27]. Le syndrome inflammatoire d'origine septique joue un rôle spécifique dans son déclenchement. Ainsi Barak et al. ont établi une relation entre la phosphorémie de patients présentant une infection systémique et les taux plasmatiques de TNF α , d'interleukine 1 β et d'interleukine 6. Expérimentalement, chacune de ces cytokines induit une HP chez la souris, par un mécanisme encore indéterminé [28]. Les catécholamines prescrites dans le choc septique peuvent aggraver cette HP. Au cours du paludisme à *P. falciparum*

rum, une HP modérée a été retrouvée dans 43 % des cas, en rapport avec une fuite rénale de P [29] ;

- l'HP postopératoire d'une chirurgie lourde est fréquente et d'origine multifactorielle (carence d'apport, terrain, gels anti-acides, apports nutritifs) ; son incidence atteint 67 % après résection hépatique importante et est associée à une fréquence élevée de complications postopératoires [30–32]. Dans l'étude de Giovannini [32], la survenue d'une HP après hépatectomie était significativement corrélée à l'importance de l'apport parentéral en aminoacides et s'accompagnait d'un risque quatre fois plus élevé de complications graves ;
- les traumatismes crâniens peuvent être associés à une HP par hyperventilation ou par fuite rénale, probablement favorisée par l'hypothermie à visée thérapeutique [33,34] ;
- les brûlures étendues peuvent s'accompagner d'hyperventilation alvéolaire, d'une fuite rénale en P de mécanisme mal défini et de déperdition cutanée par exsudation. Berger et al. ont estimé la déperdition cutanée à environ 11 mmol l^{-1} , chez des patients dont la surface de brûlures atteignait 26 à 42 % de la surface corporelle [35] ;
- à l'inverse des syndromes de lyse cellulaire qui induisent une hyperphosphorémie souvent sévère, les hémopathies avec prolifération cellulaire rapide et la greffe de moelle osseuse peuvent provoquer une HP par captation cellulaire intense ;
- certains médicaments et toxiques peuvent provoquer une HP sévère par altération de la réabsorption tubulaire proximale de P, soit isolément, soit dans le cadre d'un syndrome de Fanconi acquis : ifosfamide, cisplatine, aminosides, foscarnet (inhibition directe des NaPi), certaines herbes chinoises. Dans les intoxications au paracétamol, une HP est fréquemment observée. Son mécanisme est mal connu (rôle de l'hyperventilation), alors que la survenue d'une hyperphosphorémie, en rapport avec une insuffisance rénale induite par l'atteinte hépatique, est significativement associée à une évolution défavorable [36].

4. Conséquences cliniques des HP

4.1. Physiopathologie

Expérimentalement, la réalisation d'une charge en fructose permet de quantifier les modifications du métabolisme cellulaire induites par l'accélération de la glycolyse. Dans cette situation, la phosphorylation glycolytique hépatique et rénale du Pi, non régulée, provoque une carence en Pic (« phosphate trapping ») et une élévation du potentiel de phosphorylation de la cellule. La respiration mitochondriale est ralentie et les stocks d'ATP abaissés. Cette carence est accentuée par le catabolisme d'AMP en urates, secondaire à la baisse du Pic. Ces perturbations aboutissent à des lésions

cellulaires essentiellement hépatiques et rénales, réversibles avec un apport de P [37].

Les HP brèves par transfert intracellulaire ne semblent pas pathogènes en l'absence de déplétion intracellulaire. Staubli a rapporté une déplétion érythrocytaire en Pi et ATP après hyperventilation volontaire chez le sujet sain, mais sans diminution du 2,3 DPG ni altération fonctionnelle ou structurale des hématies [38]. Les HP aiguës survenant dans un contexte de déplétion préalable sont en revanche susceptibles d'aboutir à des manifestations cliniques graves.

4.2. Retentissement hémodynamique

Brautbar et al. ont observé chez le rat carencé en P une corrélation entre l'HP, le Pic et la phospho-créatine des myocytes cardiaques. Ils ont également retrouvé une déplétion en glycogène et glucose-6-phosphate [39]. La réponse contractile artérielle est également diminuée dans un modèle identique [40]. En pratique clinique, les HP peuvent provoquer une insuffisance cardiaque aiguë réversible après recharge rapide en P [41–43]. La contractilité myocardique ne semble pas modifiée au cours d'HP induites par perfusion de glucose [44]. En revanche, au cours du choc septique, une HP doit être systématiquement recherchée et traitée, car sa correction restaure la sensibilité aux catécholamines et améliore les index de fonction ventriculaire [43]. L'HP peut également provoquer des tachycardies ventriculaires et supraventriculaires réversibles après recharge en P [45].

4.3. Anomalies du transport d'oxygène

La déplétion phosphorée induit une carence érythrocytaire en ATP [46] et la diminution de la concentration érythrocytaire du 2,3 DPG. Cette perturbation a été démontrée après chirurgie cardiaque et au cours de syndromes de renutrition [47]. Il en est de même au cours de l'acidocétose diabétique [48]. Clairbax et al. ont évalué le bénéfice d'une supplémentation en P au cours du traitement de l'acidocétose diabétique par rapport à un groupe témoin. Ils ont constaté une correction du 2,3 DPG équivalente dans les deux groupes et une augmentation de la P50 légèrement supérieure après 48 h de traitement dans le groupe supplémentation en P. La carence en Pic est par ailleurs associée à une déformabilité diminuée des hématies et a été associée à plusieurs reprises à des hémolyses intravasculaires avec sphérocytose [49].

4.4. Retentissement respiratoire

Les HP sévères ($< 10 \text{ mg l}^{-1}$) avec déplétion en Pic peuvent induire une détresse respiratoire. L'étude d'Aubier et al., réalisée chez des patients en insuffisance respiratoire aiguë a démontré que l'HP était responsable d'une diminution de la force contractile du diaphragme, réversible après supplémentation [50]. Les HP secondaires à la correction de l'acidose respiratoire des patients atteints de bronchite chronique obstructive ont été suspectées de retarder le sevrage ventilatoire [51,52].

4.5. Retentissement musculaire

Chez l'animal, une déplétion préalable en P est nécessaire pour observer une souffrance musculaire avec rhabdomyolyse induite par une HP. De façon concordante, les HP de transfert secondaires à une infusion de glucose ne s'accompagnent pas d'élévation du potentiel de phosphorylation dans le muscle squelettique [53]. Chez l'homme, les situations dans lesquelles ont été observées des HP avec rhabdomyolyse s'accompagnaient également d'une déplétion en P : éthylisme chronique, syndrome de renutrition, syndrome malin des neuroleptiques [54]. Les HP observées chez les coureurs de fond semblent en partie secondaires à un « phosphate trapping » par activation de la voie de la glycogénolyse [55].

4.6. Retentissement neurologique

De nombreuses manifestations neurologiques et psychiatriques ont été rapportées : anxiété, délire et hallucinations, irritabilité, confusion mentale, ataxie, paresthésies notamment péri-buccales, crises convulsives et coma, troubles de la déglutition, de la phonation et de la vision avec parfois ophtalmoplégie, syndrome de quadriplégie, tableau de polyradiculonévrite avec ponction lombaire normale. À notre connaissance, aucune étude biochimique n'est disponible pour interpréter ces manifestations à l'échelle cellulaire.

4.7. Autres manifestations

Craddock et al. ont démontré une baisse réversible de 50 % des capacités bactéricides, chimiotactiques, phagocytaires et de déplacement des granulocytes dans un modèle canin d'HP par syndrome de renutrition [56]. D'autres travaux expérimentaux ont montré que la déplétion phosphorée diminuait la clairance bactérienne [57]. Cet effet pourrait expliquer la valeur pronostique de la phosphorémie au cours du sepsis et la surmortalité observée chez les patients présentant une HP [9,26]. L'HP peut également induire des anomalies plaquettaires quantitatives et qualitatives [58].

La disparition de la phosphaturie en cas de déplétion phosphorée et d'HP supprime l'acidification des urines par l'acidité titrable et la synthèse de NH_3 tubulaire en raison de l'élévation du pH intracellulaire. L'HP peut ainsi être associée à une acidose métabolique lorsqu'il existe une carence prolongée. Cependant cette situation est rare en raison de la mobilisation osseuse de carbonates en même temps que celle du P.

5. Traitement des hypophosphorémies

La suspicion d'un syndrome de déplétion phosphorée doit faire envisager une supplémentation en P. Les objectifs théoriques de la supplémentation sont multiples : réduction de l'incidence des troubles du rythme cardiaque, correction d'une incompetence myocardique, amélioration du transport

et de la délivrance tissulaire d' O_2 , disparition des symptômes neuromusculaires, amélioration des fonctions granulocytaires.

Une supplémentation préventive doit être envisagée dans deux circonstances : l'alimentation parentérale totale et le traitement de la dénutrition grave. En effet, les besoins en P du sujet sain varient de 0,2 à 0,5 $\text{mmol kg}^{-1} \text{ j}^{-1}$ et sont largement assurés par une alimentation orale normale. Au cours de la nutrition parentérale, une supplémentation systématique est nécessaire car les préparations commerciales de renutrition contiennent peu de P en raison du risque de précipitation avec le calcium. Chez le patient sévèrement dénutri, la prévention du syndrome de renutrition justifie également une supplémentation systématique.

Le traitement des HP de transfert est plus discutable. En l'absence de carence phosphorée sous-jacente, la phosphorémie se corrige rapidement dès l'arrêt du mécanisme de déclenchement. Au cours de l'acidocétose diabétique par exemple, des essais comparatifs ont montré que l'HP régressait de manière équivalente avec le seul traitement symptomatique [59–61]. Cependant il a été montré qu'une supplémentation phosphorée diminuait significativement l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, améliorant ainsi sa délivrance tissulaire. Cet effet était indépendant de la correction du 2,3 DPG, conduisant à proposer une supplémentation en P chez les patients présentant un risque d'hypoxie [61].

Il n'existe pas d'étude contrôlée ayant documenté l'intérêt d'une supplémentation phosphorée systématique chez l'insuffisant respiratoire, le patient septique ou dans les situations postopératoires. La majorité des auteurs considère que les HP inférieures à 10 mg l^{-1} s'accompagnent d'une déplétion en P et doivent être traitées.

L'apport phosphoré peut utiliser le glucose-phosphate (Phocytan®), le phosphate di-sodique ou di-potassique, ce dernier permettant de traiter une hypokaliémie associée. Différentes modalités de correction ont été proposées [62–65]. Kingston et al. ont proposé l'apport de 0,25 mmol kg^{-1} (15 mg kg^{-1}) en 4 h chez les patients présentant une HP inférieure à 10 mg l^{-1} . [63]. Dans l'étude de Clark et al., l'apport phosphoré variait de 0,16 mmol kg^{-1} dans les HP modérées (23 à 30 mg l^{-1}) à 0,64 mmol kg^{-1} dans les HP sévères (inférieures à 15 mg l^{-1}) [64]. Rosen a corrigé des HP < 0,65 mmol l^{-1} en apportant 15 mmol de phosphate de sodium sur 2 h dans 100 ml de sérum salé. Cet apport était répété deux fois sur 24 h en cas de phosphorémie inférieure à 0,65 mmol l^{-1} , persistant 6 h après la fin d'une perfusion. Toutes les HP ont pu être corrigées sans effet secondaire, au terme d'une ou deux injections [65]. Zazzo a utilisé le glucose phosphate en perfusion sur 30 min, avec un apport de 0,4 mmol kg^{-1} en cas d'HP modérée (> 0,5 mmol) et de 0,8 mmol kg^{-1} en cas d'HP sévère, permettant ainsi la correction immédiate des HP [9].

La contre-indication essentielle au traitement est représentée par l'existence d'une hypercalcémie associée. Il existe dans cette condition un risque de précipitation calcique au niveau des tissus mous et des vaisseaux. Chez un patient

normocalcémique, la perfusion de phosphore peut induire une hypocalcémie avec tétanie secondaire. Ce risque justifie la surveillance attentive de la phosphorémie et de la calcémie au cours du traitement [66].

6. Conclusion

Beaucoup de données concernant les hypophosphorémies restent encore fragmentaires. Il est possible que le rôle immunosuppresseur de l'HP, identifié *in vitro*, ait une importance pronostique non négligeable en réanimation. Le mécanisme exact des HP au cours du sepsis devrait être précisé pour aboutir à des recommandations de prévention ou de traitement des HP constituées. La règle actuelle de supplémentation des HP inférieures à 10 mg l⁻¹ reste probablement pertinente, même si les études contrôlées manquent pour en prouver l'intérêt. Elle reste absolue chez l'éthylique chronique et chez le patient dénutri. Le risque d'induire une hyperphosphorémie paraît en effet bien plus faible que celui de laisser évoluer une déplétion phosphorée intracellulaire avec ses conséquences.

Références

- [1] Amiel C, Escoubet B, Silve C, Friedlander G. Hypophosphatemia and hyperphosphatemia. 2nd ed. In: Cameron S, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E, editors. *Oxford Textbook of clinical physiology*. Oxford University Press; 1996. p. 351–77.
- [2] Werner A, Dehmelt L, Nalbant P. Na⁺-dependent phosphate co-transporters: the NaPi protein families. *J Exp Biol* 1998;201: 3135–42.
- [3] Murer H, Hernando N, Forster L, Biber J. Molecular mechanisms in proximal tubular and small intestinal phosphate reabsorption. *Mol Membr Biol* 2001;18:3–11.
- [4] Benesh R, Benesh RE. The effect of organic phosphate from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin. *Biochem Biophys Res Comm* 1967;26:162–7.
- [5] Chanutin A, Curnish RR. Effect of organic and inorganic phosphates with hemoglobin. *Arch Biochem Biophys* 1967;131:180–4.
- [6] Camp MA, Allon M. Severe hypophosphatemia in hospitalised patients. *Miner Electrolyte Metab* 1990;16:365–8.
- [7] Betro MG, Pain RW. Hypophosphatemia and hyperphosphatemia in a hospital population. *Br Med J* 1972;1:273–6.
- [8] Rimailho A. Causes et conséquences des hypophosphorémies. *Réan Soins Intens Méd Urg* 1986;2:177–85.
- [9] 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;21: 826–31.
- [10] Lotz M, Zisman E, Bartter FC. Evidence for a phosphorus-depletion syndrome in man. *N Engl J Med* 1968;278:409–15.
- [11] Miller SJ, Simpson J. Medication-nutrient interactions: hypophosphatemia associated with sucralate in the intensive care unit. *Nut Clin Pract* 1991;6:199–201.
- [12] Whang R, Welt LG. Observations in experimental magnesium depletion. *J Clin Invest* 1963;42:305–13.
- [13] Paleologos M, Stone E, Braude S. Persistent progressive hypophosphatemia after voluntary hyperventilation. *Clin Sci* 2000;98:615–25.
- [14] Laaban JP, Grateau G, Psychoyos I, Laromiguière M, Vuong TK, Rochemaure J. Hypophosphatemia induced by mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 1989;17:1115–20.
- [15] Brautbar N, Leibovici H, Massry SG. On the mechanism of hypophosphatemia during acute hyperventilation: evidence for increased muscle glycolysis. *Miner Electrolyte Metab* 1983;9:45–50.
- [16] Harsch H. Neuroleptic malignant syndrome: physiological and laboratory findings in a series of 9 cases. *J Clin Psy* 1987;48:328–33.
- [17] Dale G, Fleetwood JA, Weddell A, Ellis RD. Fitness, unfitness, and phosphate. *Br Med J* 1987;294:939.
- [18] Dale G, Fleetwood JA. Profound hypophosphatemia in patients collapsing after « fun run ». *Br Med J* 1986;292:447–8.
- [19] Li H, Ren P, Onwochei M, Ruch RJ, Xie Z. Regulation of rat Na⁺/Pi cotransporter-1 gene expression: the roles of glucose and insulin. *Am J Physiol* 1996;271:E1021–8.
- [20] ChrisAnderson D, Heimburger DC, Morgan SL, Geels WJ, Henry KL, Conner W, et al. Metabolic complications of total parenteral nutrition: effect of a nutrition support service. *J Parenter Enter Nutr* 1996;20: 206–10.
- [21] Mezoff AG, Gremse DA, Farell MK. Hypophosphatemia in the nutritional recovery syndrome. *Am J Dis Child* 1989;143:1111–2.
- [22] Marik PE, Bedigian MK. Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit. *Arch Surg* 1996;131:1043–7.
- [23] Fergusson ER, Blachley JD, Carter NW, Knochel JP. Derangement of muscle composition ion transport and oxygen consumption in chronically alcoholic dogs. *Am J Physiol* 1984;15:F700–9.
- [24] Angeli P, Gatta A, Caregaro L, Luisetto G, Menon F, Merckel C, et al. Hypophosphatemia and renal tubular dysfunction in alcoholics, Are they related to liver function impairment? *Gastroenterology* 1991; 100:502–12.
- [25] Riedler CF, Scheitlin WA. Hypophosphatemia in septicemia: higher incidence in gram-negative than in gram-positive infections. *Br Med J* 1969;1:753–6.
- [26] Durocher A, Fourrier F, Chopin C, Crasquin O, Wattel F. Intérêt du dosage des oligo-éléments au cours des septicémies, Corrélations cliniques, valeur pronostique. *Anest Analg Réan* 1978;36:427–34.
- [27] Sankaran RT, Mattana J, Pollack S, Bhat P, Ahuja T, Patel A, et al. Laboratory abnormalities in patients with bacterial pneumonia. *Chest* 1997;111:595–600.
- [28] Barak V, Schwartz A, Kalickman I, Nisman B, Gurman G, Shoenfeld Y. Prevalence of hypophosphatemia in sepsis and infection: the role of cytokines. *Am J Med* 1998;104:40–7.
- [29] Davis TM, Li GQ, Guo XB, Spencer JL, St John A. Serum ionized calcium, serum and intracellular phosphate, and serum parathormone concentrations in acute malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993;87: 49–53.
- [30] Goldstein J, Vincent JL, Leclerc JL, Vanderhoeft P, Kahn RJ. Hypophosphatemia after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Med* 1985; 11:144–8.
- [31] Buell JF, Berger AC, Plotkin JS, Kuo PC, Johnson LB. The clinical implications of hypophosphatemia following major hepatic resection or cryosurgery. *Arch Surg* 1998;133:757–61.
- [32] Giovannini I, Chiarla C, Nuzzo G. Pathophysiologic and clinical correlates of hypophosphatemia and the relationship with sepsis and outcome in postoperative patients after hepatectomy. *Shock* 2002;18: 111–5.
- [33] Polderman KH, Bloemers FW, Peederman SM, Girbes AR. Hypomagnesemia and hypophosphatemia at admission in patients with severe head injury. *Crit Care Med* 2000;28:2022–5.
- [34] Polderman KH, Peederman SM, Girbes AR. Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 2001;94:853–8.
- [35] Berger MM, Rothen C, Cavadini C, Chiolerio RL. Exsudative mineral losses after serious burns: a clue to the alterations of magnesium and phosphate metabolism. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1473–81.

- [36] Schmidt LE, Dalhoff K. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002;36:659–65.
- [37] Morris Jr. RC, Nigon K, Reed EB. Evidence that the severity of depletion in inorganic phosphate determines the severity of disturbance of adenine nucleotide metabolism in the liver and renal cortex of the fructose loaded rat. *J Clin Invest* 1978;61:209–20.
- [38] Staubli M, Ott P, Waber U, Stauble UP, Jeanneret C, Peheim E, et al. Erythrocyte adenosine triphosphate depletion during voluntary hyper-ventilation. *J Appl Physiol* 1985;59:1196–200.
- [39] Brautbar N, Baczynski R, Carpenter C, Moser S, Geiger P, Finander P, et al. Impaired energy metabolism in rat myocardium during phosphate depletion. *Am J Physiol* 1982;242:F699–704.
- [40] Saglikes Y, Massry SG, Iseki K, Brautbar N, Barndt R, Brunton LL, et al. Effect of phosphate depletion on blood pressure and vascular reactivity to norepinephrine and angiotensin II in the rat. *Am J Physiol* 1985;248:F93–9.
- [41] O'Connor LR, Wheeler WS, Bethune JE. Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man. *N Engl J Med* 1977;297:901–3.
- [42] Darsee JR, Nutter DO. Reversible severe congestive cardiomyopathy in three cases of hypophosphatemia. *Ann Intern Med* 1978;89:867–70.
- [43] Bollaert PE, Levy B, Nace L, Laterre PF, Larcan A. Hemodynamic effects of rapid correction of hypophosphatemia in patients with septic shock. *Chest* 1995;107:1698–701.
- [44] Rasmussen A, Buus S, Hessov I. Post-operative myocardial performance during glucose-induced hypophosphatemia. *Acta Chir Scand* 1985;151:13–5.
- [45] Schwartz A, Gurman G, Cohen G, Gilutz H, Brill S, Shily M, et al. Association between hypophosphatemia and cardiac arrhythmias in early stages of sepsis. *Eur J Intern Med* 2002;13:434.
- [46] Young JA, Marshall A, Lichtman MA, Cohen J. Reduced red cell 2,3-DPG and adenosine triphosphate, hypophosphatemia, and increased hemoglobin-oxygen affinity after cardiac surgery. *Circulation* 1973;47:1313–8.
- [47] Travis SF, Sugerman HJ, Ruberg RL, Dudrick SJ, Delivoria-Papadopoulos M, Miller LD, et al. Alterations of red-cell glycolytic intermediates and oxygen transport as consequence of hypophosphatemia in patients receiving intravenous hyperalimentation. *N Engl J Med* 1971;285:763–8.
- [48] Clairbaux T, Reynaert M, Willems E, Frans A. Effect of phosphate on oxygen-hemoglobin affinity, diphosphoglycerate and blood gases during recovery from diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med* 1989;15:495–8.
- [49] Suzuki Y, Nakajima T, Shiga T, Maeda N. Influence of 2,3-diphosphoglycerate on the deformability of human erythrocytes. *Biochim Biophys Acta* 1990;1029:85–90.
- [50] Aubier M, Murciano D, Lecocguic Y, Viies N, Jacquens Y, Squara P, et al. Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1985;313:420–4.
- [51] Squara P, Bleichner G, Aubier M, Parent A, Sollet JP, Murciano D. Hypophosphorémie au cours de la ventilation mécanique des bronchopathies chroniques obstructives. *Presse Méd* 1985;14:1225–8.
- [52] Fiaccadori E, Coffrini E, Fracchia C, Rampulla C, Montagna T, Berghetti A. Hypophosphatemia and phosphorus depletion in respiratory and peripheral muscles of patients with respiratory failure in COPD. *Chest* 1994;105:1392–8.
- [53] Bendahan D, Confort-Gouny S, Kozak-Reiss G, Cozzone PJ. Pi trapping in glycogenolytic pathway can explain transient Pi disappearance during recovery from muscular exercise, A ³¹P NMR study in the human. *FEBS Lett* 1990;269:402–5.
- [54] Knochel JP, Barcenac C, Cotton JR, Fuller TJ, Haller R, Carter NW. Hypophosphatemia and rhabdomyolysis. *J Clin Invest* 1978;62:1240–6.
- [55] Singhal PC, Kurnar A, Desroches L, Gibbons N, Mattana J. Prevalence and predictors of rhabdomyolysis in patients with hypophosphatemia. *Am J Med* 1992;92:458–64.
- [56] Craddock PR, Yawata Y, Van Santen L, Gilberstadt S, Silvis S, Jacobs HS. Acquired phagocyte dysfunction: a complication of the hypophosphatemia of parenteral hyperalimentation. *N Engl J Med* 1974;290:1403–7.
- [57] Doak RL, O'Dell BL. Effect of dietary phosphorus on reticulo-endothelial clearance of salmonella organism in endotoxin treated guinea pigs. *Life Sci* 1973;12:959–68.
- [58] Yawata Y, Hebbel RP, Silvis S, Howe R, Jacob H. Blood cells abnormalities complicating the hypophosphatemia of hyperalimentation: erythrocyte and platelets ATP deficiency associated with hemolytic anemia and bleeding in hyperalimmented dogs. *J Lab Clin Med* 1974;84:643–53.
- [59] Keller U, Berger W. Prevention of hypophosphatemia by phosphate infusion during treatment of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Diabetes* 1980;29:87–95.
- [60] Kono N, Kuwajima M, Tarui S. Alteration of glycolytic intermediary metabolism in erythrocytes during diabetic ketoacidosis and its recovery phase. *Diabetes* 1981;30:346–53.
- [61] Clerbaux T, Detry B, Reynaert M, Kreuzer F, Frans A. Reestimation of the effects of inorganic phosphates on the equilibrium between oxygen and hemoglobin. *Intensive Care Med* 1992;18:222–5.
- [62] Perreault MM, Ostrop NJ, Tierney MG. Efficacy of intravenous phosphate replacement in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 1997;31:683–8.
- [63] Kingston M, Al'Sibai MB. Treatment of severe hypophosphatemia. *Critical Care Med* 1985;13:16–8.
- [64] Clark CL, Sacks GS, Dickerson RN, Kudsk KA, Brown RO. Treatment of hypophosphatemia in patients receiving specialized nutrition support using a graduate dosing scheme results from a prospective clinical trial. *Crit Care Med* 1995;23:1504–11.
- [65] Rosen GH, Boullata JI, O'Rangers EA, Enow NB, Shin B. Intravenous phosphate repletion regimen for critically ill patients with moderate hypophosphatemia. *Crit Care Med* 1995;23:1204–10.
- [66] Chernow B, Rainey TG, Georges LP, O'Brian JT. Iatrogenic hyperphosphatemia, A metabolic consideration in critical care medicine. *Crit Care Med* 1981;772–4.