

II. Hypophosphatémie

Les hypophosphatémies sévères sont moins courantes chez l'animal que chez l'homme (28) mais engendrent de sérieuses complications. Willard MD *et al.* à l'université vétérinaire de l'état du Michigan ont décrit 7 cas d'hypophosphatémie associés à un diabète sucré. Dans 5 de ces 7, cas les animaux n'ont pas présenté de symptômes associés à leur hypophosphatémie. Dans les 2 autres cas, les auteurs ont observé une hémolyse des globules rouges et des crises de tétanie. (83)

A l'heure actuelle, les études cliniques portant sur l'hypophosphatémie chez les carnivores domestiques sont encore rares. En particulier dans notre étude, l'étiologie, l'explication des mécanismes et les conséquences de l'hypophosphatémie sont déduites des études cliniques menées en médecine humaine.

1) Définition

L'hypophosphatémie se diagnostique lorsque la concentration en phosphate sérique est inférieure à 2,5 mg/dl. Plusieurs degrés d'hypophosphatémie ont été définis arbitrairement (41) :

- léger : de 2 à 2,5 mg/dl.
- modéré : de 1 à 2 mg/dl.
- sévère : en dessous de 1 mg/dl.

L'hypophosphatémie modérée est souvent retrouvée sur des profils biochimiques de routine sans cause précise. (16) D'après les études menées par Chew DJ en 1982, l'étiologie la plus fréquente des hypophosphatémies modérées est idiopathique.

2) Etiologie

Les causes de l'hypophosphatémie peuvent s'expliquer par 3 grands phénomènes physiologiques (20, 8) ou des anomalies d'analyse :

- ✓ Flux de phosphore des fluides extracellulaires vers l'espace intracellulaire :
 - ⇒ Augmentation de l'insulinémie endogène ou exogène :
 - Perfusion de glucose ou administration d'insuline
 - Traitement du diabète acido-cétosique
 - Syndrome de renutrition, nutrition parentérale ou réalimentation
 - ⇒ Administration de bicarbonate
 - ⇒ Alcalose respiratoire ou hyperventilation
 - ⇒ Hypothermie

- ✓ Augmentation des pertes en phosphore (augmentation de l'excrétion rénale)
 - ⇒ Hyperparathyroïdie primaire
 - ⇒ Pathologie/déficiência du tubule rénal (ex. : syndrome de Fanconi)
 - ⇒ Diurétique d'action proximale (ex : inhibiteur de l'anhydrase carbonique)
 - ⇒ Eclampsie
 - ⇒ Hyperadrenocorticisme
 - ⇒ Diabète sucré avec ou sans acido-cétose
 - ⇒ Hyperaldostéronisme
 - ⇒ Hypercalcémie précoce de tumeur maligne

- ✓ Diminution des apports alimentaires
 - ⇒ Régime carencé
 - ⇒ Anorexie, vomissements et diarrhées
 - ⇒ Malabsorption
 - ⇒ Chélateurs de phosphates et antiacides
 - ⇒ Déficience en vitamine D

- ✓ Erreur de laboratoire et/ou cause iatrogène (ex : administration de mannitol)

Il semblerait que l'hémodialyse peut diminuer fortement le phosphore sanguin. (33)
Cependant, l'hémodialyse est actuellement peu répandue en médecine vétérinaire et aucune étude vétérinaire ne s'est encore intéressée à ce paramètre. (64)

Chez l'homme, l'alcoolisme et les brûlures ont aussi été décrits comme cause d'hypophosphatémie. (33)

a. Hypophosphatémie par entrée excessive de phosphore dans l'espace intracellulaire

L'entrée du phosphore dans la cellule est un phénomène rapide et qui induit une baisse significative de la phosphatémie. (33) Ce phénomène est observé dans les cas de stimulation forte du métabolisme énergétique comme dans les exemples suivants :

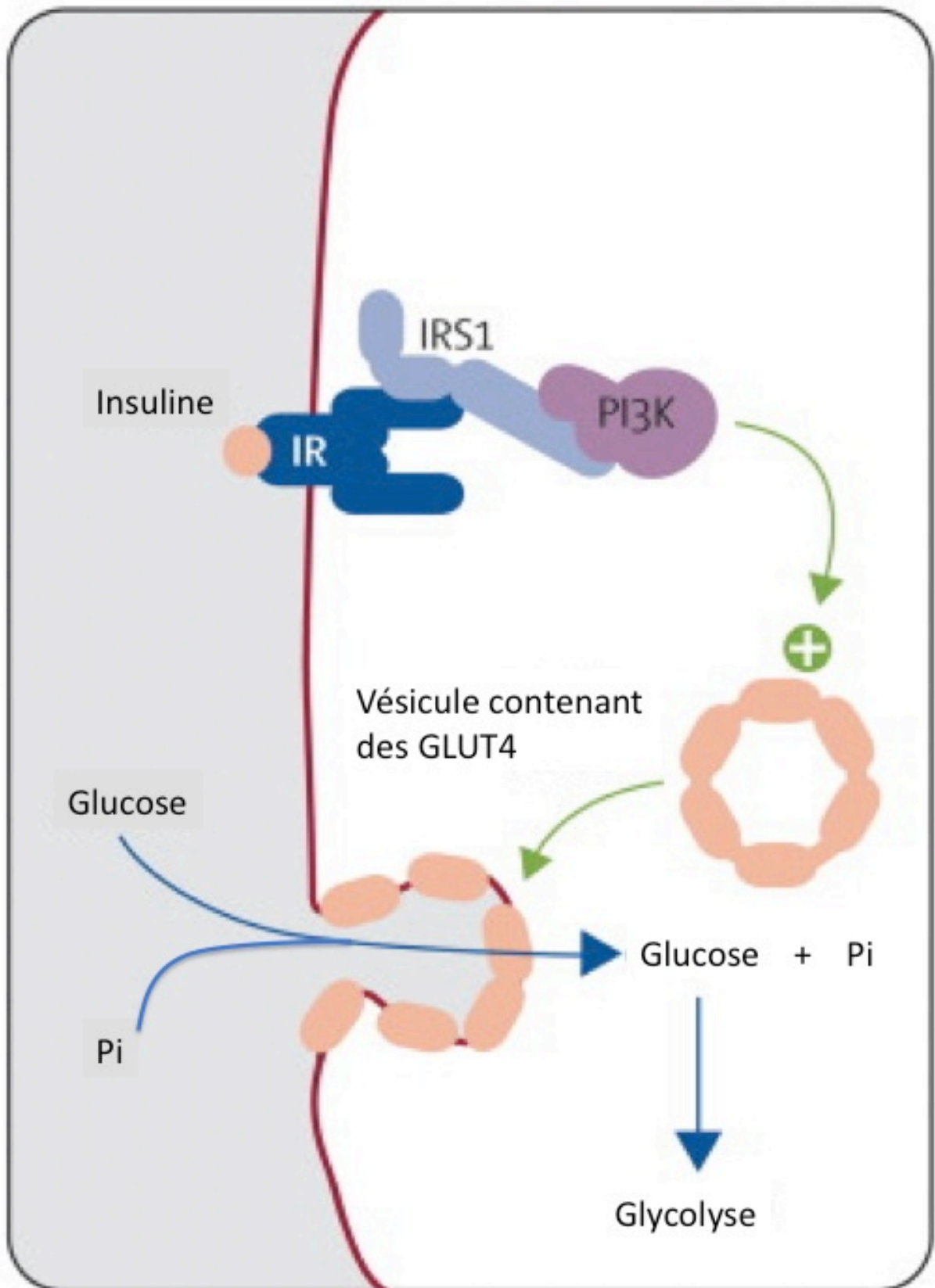
- augmentation du taux d'insuline,
- réparation et régénération de tissus lésés,
- modification du pH,
- administration chronique de glucocorticoïdes ou maladie de Cushing,
- hypothermie.

i. Augmentation du taux d'insuline

Cette augmentation peut avoir lieu dans des cas physiologiques lorsqu'on alimente un animal avec un régime riche en glucides ou dans des cas pathologiques suite à l'administration d'insuline (diabète sucré) ou la perfusion intraveineuse de glucose, dans les cas d'anorexie ou malnutrition prolongée suivi de syndrome de renutrition (cf. supra). (33, 20, 8)

L'insuline favorise l'entrée du phosphore (et du glucose) dans la cellule *via* un récepteur (GLUT, cf. figure 14). Puis la phosphorylation du glucose par l'enzyme hexokinase séquestre le phosphore dans la cellule. Le glucose-6-phosphate ainsi synthétisé initie directement le catabolisme oxydatif et aboutit à la formation d'ATP à partir de l'ADP.

Figure 14 : Insuline et entrée de glucose et phosphore (79)



Administration d'insuline :

Le traitement des animaux diabétiques en acido-cétose (fluidothérapie, administration de bicarbonate et d'insuline) favorise le développement d'hypophosphatémie par entrées de glucose et de phosphate dans la cellule. A l'arrêt de cette médication la phosphatémie, en général, se normalise.

Après l'administration d'insuline, l'hypophosphatémie peut survenir dans les 25 premières heures et atteindre son point le plus bas en 24 à 36h. (33)

Chez l'homme il y a une corrélation entre la quantité d'insuline administrée et la diminution de la phosphatémie, (68) alors que chez l'animal il ne semble pas y avoir cette corrélation d'après l'étude menée sur 6 chats et un chien. (83)

Syndrome de renutrition :

Le jeûne prolongé ou la faible alimentation peut diminuer les réserves intracellulaires en phosphore mais aboutissent rarement à l'hypophosphatémie.

L'hypophosphatémie s'observe lorsque la réalimentation après une phase de jeûne est brutale. (33)

Le syndrome de renutrition est l'ensemble des perturbations métaboliques qui apparaissent au cours de la réalimentation d'un patient dénutri (jeûne ou malnutrition).

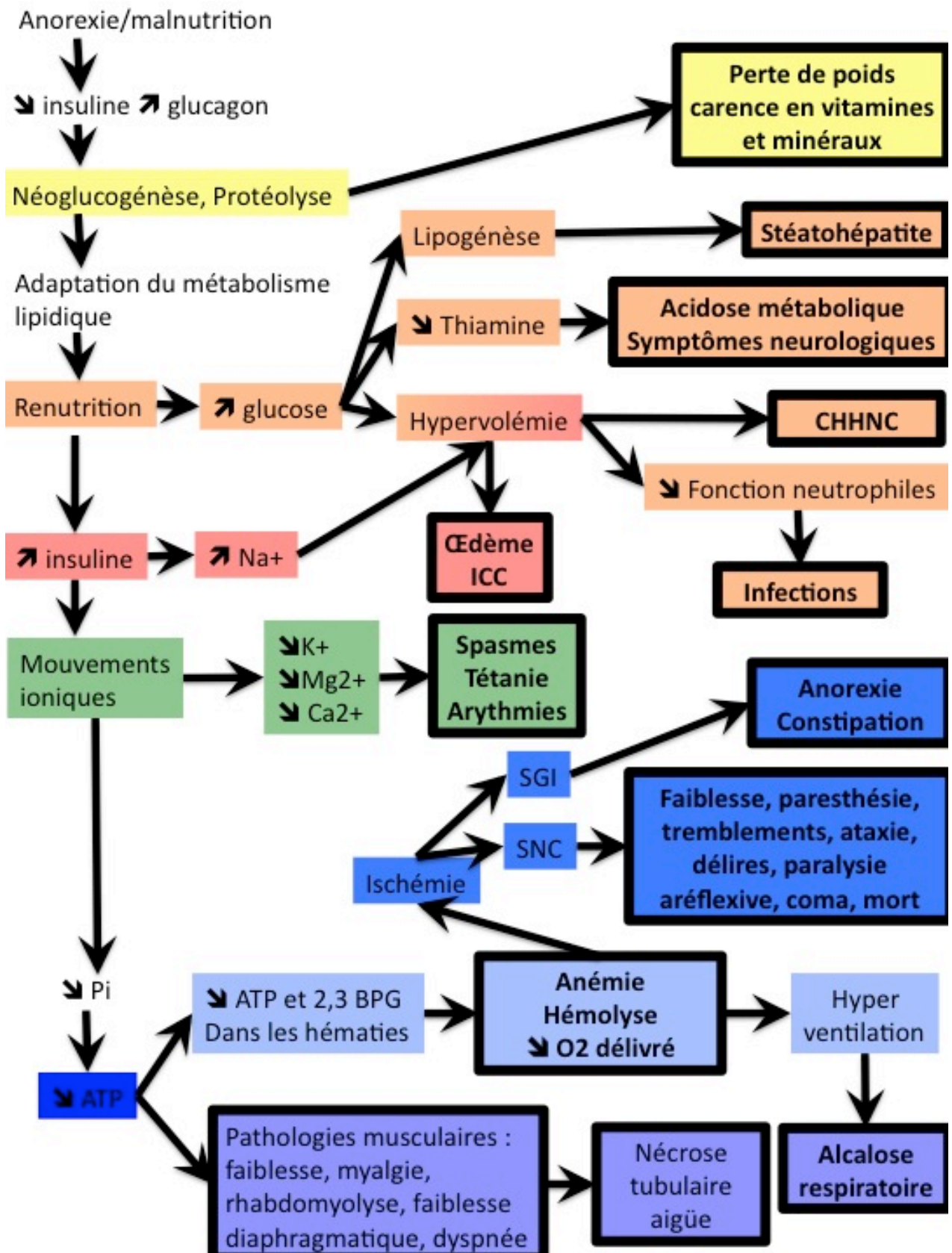
On observe une sécrétion brutale d'insuline (apport excessif de glucides), une entrée massive d'électrolytes dans la cellule (métabolisme énergétique) et une déplétion intravasculaire en phosphore, potassium et magnésium.

Les conséquences cliniques sont des troubles cardiaques, musculaires, respiratoires et neurologiques qui peuvent être fatals.

Ce syndrome a été très étudié en médecine humaine. En médecine vétérinaire, il est étudié en particulier chez les chats atteints de lipidose hépatique, qui présentent souvent une anorexie depuis plusieurs jours lors de leur prise en charge médicale.

Lorsque les animaux anorexiques sont réalimentés avec un régime riche en glucides on observe une sécrétion massive d'insuline et la consommation conjointe par la cellule du phosphore et du glucose. De plus, la reprise du métabolisme cellulaire majore la consommation de Pi (phosphorylation du glucose, synthèse d'ATP, d'ADN, d'ARN, de protéines et de 2,3-BPG). (11)

Figure 15: Physiopathologie du syndrome de renutrition. (11)



ii. Répartition et régénération des tissus lésés

Lors d'un traumatisme tissulaire important (brûlures, compressions, écrasements) on observe une augmentation du métabolisme énergétique pour réparer les tissus lésés. Il y a alors une forte consommation intracellulaire de phosphore. La consommation de la réserve extracellulaire de phosphore, dans ce cas, peut conduire à une hypophosphatémie. (16)

Pendant les premiers jours de régénération tissulaire rapide, l'augmentation de l'utilisation de l'ATP induit un taux bas de phosphate sérique.

De plus, la lyse cellulaire ou le développement possible de sepsis peut contribuer à la mise en place de l'hypophosphatémie.

Chez le rat et le porc, l'hypophosphatémie en cas de traumatisme a été expliquée par l'augmentation de corticostéroïdes plasmatiques. (70)

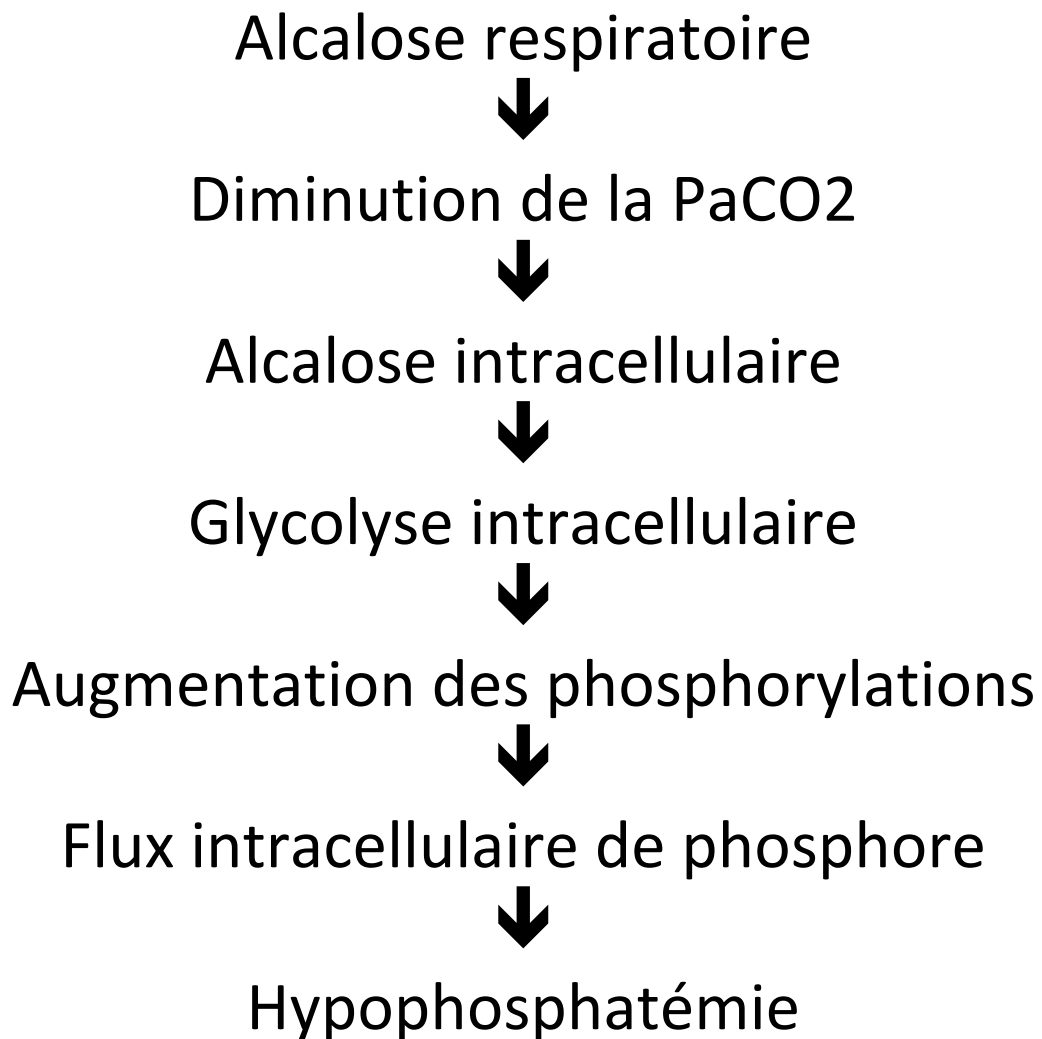
iii. Modification du pH

On observe des modifications de pH sanguin en cas d'alcalose respiratoire, d'acidose métabolique (notamment en cas de diabète acido-cétosique) ou d'administration de bicarbonate.

L'alcalose respiratoire se met en place souvent suite à une hyperventilation en cas de peur, de douleur, de septicémie (en particulier en cas de bactériémie due à des gram négatif, cf. supra) ou de trouble nerveux central. (28)

La diminution de la PaCO₂ provoque la diffusion rapide de dioxyde de carbone des cellules vers le système vasculaire et augmente le pH intracellulaire. Cette augmentation active la phosphofructokinase qui accélère la phosphorylation du glucose et consomme le phosphore inorganique intracellulaire puis extracellulaire. Il en résulte une hypophosphatémie. (28)

Figure 16 : Pathogénie de l'hypophosphatémie secondaire à l'alcalose respiratoire (46)



Si l'hyperventilation est sévère et prolongée, il peut en résulter une hypophosphatémie sévère, inférieure à 0,3-0,5 mg/dl.

Les médicaments couramment utilisés dans le traitement des insuffisances respiratoires comme la théophylline, les corticostéroïdes et les β 2-agonistes peuvent entraîner la diminution de réabsorption de phosphate. Bien que la correction de la pathologie primaire soit toujours préférable, l'administration temporaire de phosphate est une solution qui peut aider à la guérison de ces désordres. (70)

Souvent, l'alcalose métabolique ne provoque pas d'hypophosphatémie aussi sévère qu'en cas d'alcalose respiratoire.

En 2003, Lopez *et al.* ont montré que, chez le chien, l'alcalose respiratoire ou métabolique est responsable d'une diminution sévère de la PTH. (44)

Les perfusions de bicarbonates peuvent provoquer une alcalémie aussi importante que celle provoquée par l'hyperventilation. En revanche, elles n'ont que peu d'effet sur le pH intracellulaire, car les ions bicarbonates diffusent moins bien que le dioxyde de carbone à travers les membranes cellulaires. (28) Elles peuvent accélérer le développement d'une hypophosphatémie si d'autres causes pré-existent mais n'induisent pas à elle seule de symptômes cliniques. (33)

iv. Hypothermie

L'hypothermie favorise la diurèse et provoque une diminution de beaucoup d'électrolytes sanguins, dont le phosphate. (70)

Les hypothermies sévères d'exposition à des conditions environnementales extrêmes ont été observées causant de l'hypophosphatémie et de l'hypercalcémie chez le chien et le chat. Dans les deux cas décrits, la concentration plasmatique était inférieure à 2 mg/dl puis est revenue rapidement à la normale avec le réchauffement des animaux et la fluidothérapie intensive. Le mécanisme de l'hypophosphatémie dans ce cas n'a pas été élucidé. (33)

b. Augmentation des pertes en phosphore

Les pertes en phosphores sont majoritairement liées à une modification de la réabsorption rénale de phosphore.

Ce phénomène est observé dans les exemples suivants :

- Hyperparathyroïdie primaire
- Pathologie/déficiences du tubule rénal (ex : syndrome de Fanconi)
- Diurétique d'action proximale (ex : inhibiteur de l'anhydrase carbonique)
- Eclampsie
- Hyperadrenocorticisme
- Diabète sucré avec ou sans acido-cétose
- Hyperaldostéronisme
- Hypercalcémie paranéoplasique
- Traumatisme crânien

i. Hyperparathyroïdie primaire

L'hyperparathyroïdie primaire est rare chez le chien (âge moyen au diagnostic : 11,2 ans [6-17 ans] (25) et exceptionnelle chez le chat. Le plus souvent, elle est consécutive au développement de cellules cancéreuses (majoritairement des adénomes mais des carcinomes et des hyperplasies peuvent être rencontrés) sécrétant la PTH. (51)

L'élévation de cette hormone entraîne la diminution voire l'inhibition de la réabsorption de phosphate au niveau du tube contourné proximal et majore la phosphaturie. (16) De plus, l'hypercalcémie associée aggrave l'hypophosphatémie (cf. l'effet du calcium sur les néphrocytes). Si un seul des deux reins est fonctionnel, l'hypophosphatémie peut ne pas être observée (cf. III en cas d'IRC on observe une augmentation du phosphore qui peut masquer ce signe clinique). (33) Mais l'insuffisance rénale est rare en cas d'hyperparathyroïdie primaire. (25)

Ce même mécanisme est observé également lors de pseudoparathyroïdie, c'est-à-dire en cas de sécrétion pathologique par un organe (souvent autre que la parathyroïde) d'une protéine ayant la même fonction que la PTH, la PTH related peptide (PTHrp). (33) La pseudoparathyroïdie est souvent concomitante à une affection tumorale.

ii. Pathologie rénale ou action des diurétiques

La perte de phosphore par le tubule rénal due à une maladie primaire rénale, comme dans le syndrome de Fanconi, est une cause rare d'hypophosphatémie. (16)

Les diurétiques peuvent causer une hypophosphatémie secondairement à la perte de phosphore rénal. (33) Il est rare que cette hypophosphatémie s'exprime cliniquement.

iii. Eclampsie

Lors de tétanie puerpérale, la concentration plasmatique de calcium est inférieure à 7 mg/dl et il existe souvent une hypophosphatémie associée. (33) Le mécanisme mis en jeu pour expliquer ce phénomène n'a pas encore été élucidé.

De plus, l'excrétion excessive de calcium et phosphore dans le lait peut, en cas d'éclampsie, renforcer l'hypophosphatémie. (16)

iv. Hyperadrénocorticisme

L'hyperadrénocorticisme augmente l'excrétion de phosphore dans les urines et provoque une hypophosphatémie bien documentée chez l'homme bien que le mécanisme exact ne soit pas encore bien élucidé.

Un tiers des chiens atteint d'hyperadrénocorticisme développent une hypophosphatémie. (60) bien plus sévère que celle observée chez l'humain en cas de maladie de Cushing. (65) D'autres recherches sont nécessaires pour expliquer par quel mécanisme l'excès de glucocorticoïdes endogènes favorise le développement d'une hyperparathyroïdie secondaire (stimulation directe du cortisol, altération de la calcémie, altération du métabolisme du calcitriol ?). (65)

v. Diabète sucré avec ou sans acido-cétose

Dans la littérature vétérinaire, si l'hypophosphatémie est mentionnée, c'est souvent en association avec le diabète sucré.

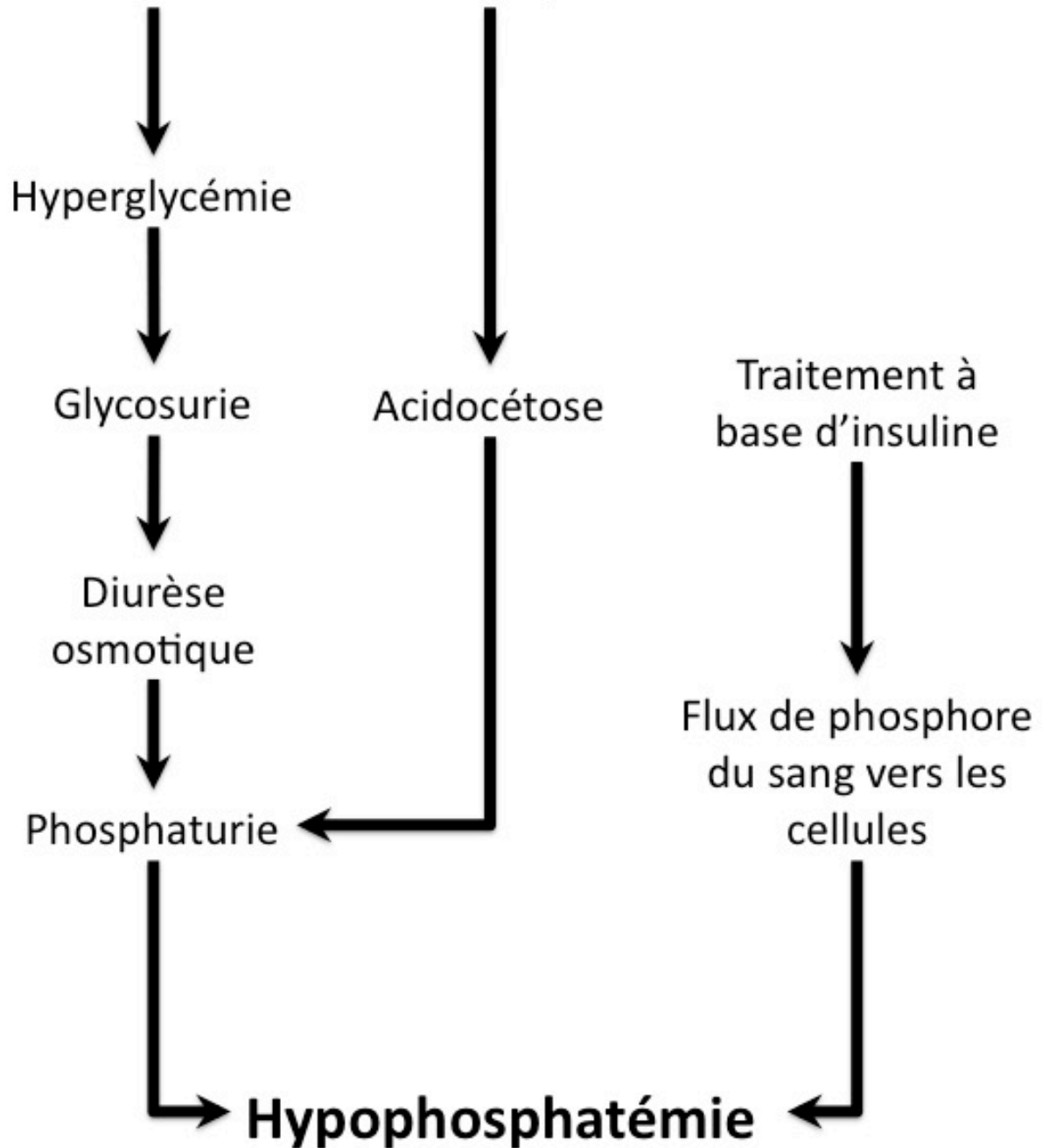
Le diabète sucré se caractérise par une diurèse osmotique (polyurie) due à la présence de glucose avec ou sans corps cétoniques dans les fluides des tubules rénaux. Ces composés diminuent la réabsorption tubulaire de phosphore (cf. fig. 17). (33)

Environ 20 à 40% des patients souffrant de diabète acido-cétosique présentent une hypophosphatémie. Certains présentent cette hypophosphatémie dès l'admission. Mais les risques d'hypophosphatémies sont surtout liés à la mise en place de l'insulinothérapie (cf. administration d'insuline).

Avant la prise en charge médicale de l'animal, l'acidose métabolique (en cas de diabète sucré acido-cétosique) provoque la décomposition intracellulaire des composants du phosphate organique. Le phosphore migre alors de la cellule vers le sang par effet osmotique. Dans ce cas, le manque d'insuline endogène n'est pas suffisant pour contrebalancer cette sortie de phosphore (33) et l'augmentation de la phosphatémie est régulée par l'augmentation de l'excrétion urinaire du phosphore (augmentation de la phosphaturie, cf. fig. 17). Au bilan, la phosphatémie est inchangée bien que les réserves cellulaires en phosphore diminuent.

Figure 17 : Pathogénie de l'hypophosphatémie en cas de diabète sucré avec ou sans acidocétose (28)

Diabète sucré non équilibré



vi. Traumatisme crânien

L'hypophosphatémie est un symptôme courant lors de traumatisme crânien. Bien que le mécanisme ne soit pas élucidé, l'augmentation de la diurèse apparaît secondairement à un traumatisme crânien et on pense que c'est une des causes majeures d'hypophosphatémie. Certaines théories prennent en compte la diurèse secondaire à un volume augmenté ou à un diabète insipide. Le diabète insipide central est souvent observé en cas de traumatisme crânien chez le chat et le chien. De plus, l'utilisation de mannitol, couramment employé en cas de traumatisme crânien, augmente la diurèse. L'hyperglycémie est aussi un symptôme courant post traumatisme crânien chez le chat et le chien et son traitement peut aggraver l'hypophosphatémie (cf. augmentation de l'insulinémie). (33)

c. Diminution des apports alimentaires

Les sources de phosphores sont majoritairement alimentaires. Il existe des cas pour lesquels les apports en phosphore sont insuffisants :

- ⇒ Régime carencé
- ⇒ Anorexie, vomissements et diarrhées
- ⇒ Malabsorption
- ⇒ Chélateurs de phosphates et antiacides
- ⇒ Déficience en vitamine D

En cas de nutrition parentérale totale, il est important que la solution perfusée contienne du phosphore. Sinon la perfusion de glucose seul provoque la sécrétion d'insuline et l'entrée concomitante du glucose et du phosphore dans les cellules à l'origine d'hypophosphatémie (cf. infra). (28)

i. Régime carencé en phosphore et réalimentation

Les régimes pauvres en phosphore sont rares, à l'exception des jeûnes prolongés ou de régimes végétariens stricts. Le jeûne diminue la quantité totale (intracellulaire et extracellulaire) de phosphore de l'organisme bien que les taux sériques puissent rester normaux grâce aux mouvements transcellulaires (cf. 1). La réalimentation qui suit un jeûne prolongé peut conduire au développement d'une hypophosphatémie par translocation du phosphore vers l'espace intracellulaire, surtout si l'alimentation utilisée est riche en glucose et pauvre en phosphore (16) (cf. syndrome de renutrition).

Les chiens nourris avec un régime déficient en phosphore développent des symptômes subcliniques de lésions musculaires. (70)

ii. Pathologie digestive

L'anorexie et les vomissements diminuent les apports en phosphore. En général, ces épisodes ne provoquent pas d'hypophosphatémie sévère et la phosphatémie se normalise dès que le transit reprend.

La malabsorption intestinale peut indirectement être associée à l'hypophosphatémie. La malabsorption de vitamine D et de calcium provoque la diminution de calcium ionisé dans le sang et stimule la sécrétion de PTH. L'action de la PTH provoque alors une phosphaturie et contribue à diminuer la phosphatémie. (16)

iii. Chélateurs de phosphate administrés par voie orale

Les protecteur gastro-intestinaux et les antiacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium ou de l'hydroxyde de magnésium sont des chélateurs de phosphore. Ils limitent ainsi l'absorption du phosphore dans l'intestin. (33)

Chez l'homme, ce phénomène a été observé comme cause d'hypophosphatémie uniquement lors de régime pauvre en phosphore ou lorsqu'une déficience en phosphore préexistait. (33)

Chez l'animal, aucune donnée n'est disponible sur le sujet.

Remarque : Ces médicaments sont couramment utilisés en cas d'hyperphosphatémie secondaire à une insuffisance rénale (cf. Traitement de l'hyperphosphatémie).

iv. Déficience en Vitamine D

L'hypovitaminose D seule est rarement une cause d'hypophosphatémie mais elle peut y contribuer. (16) La déficience en vitamine D peut être due à un manque d'exposition au soleil, des apports insuffisants en vitamine D dans le régime ou une steatorrhée qui provoque la malabsorption de la vitamine D par l'intestin. (33)

d. Synthèse chez les carnivores domestiques

Les causes fréquemment mises en évidence chez les carnivores domestiques sont :

- ⇒ L'hyperparathyroïdie primaire,
- ⇒ Le diabète sucré avec ou sans acido-cétose et son traitement par insulinothérapie,
- ⇒ Le syndrome de renutrition.

En cas d'hyperparathyroïdie primaire, l'hypophosphatémie est souvent asymptomatique (cf. signes cliniques).

En cas d'insulinothérapie agressive, la phosphatémie doit être suivie de près (toutes les 6 à 12 heures) pendant la période à risque (2 premiers jours d'hospitalisation). (33)

Chez l'homme il y a une corrélation entre la quantité d'insuline administrée et la diminution de la phosphatémie, (68) alors que chez l'animal il ne semble pas y avoir cette corrélation d'après l'étude menée sur 6 chats et un chien. (83)

En cas de renutrition (orale ou parentérale), en particulier chez les chats souffrant de lipidose hépatique, une attention particulière doit être apportée à l'aliment utilisé, notamment envers sa composition en phosphore et en glucides.

Pyle *et al.* en 2004, dans une étude sur 75 cas de chats alimentés par voie parentérale, ont observés 20 cas d'hypophosphatémie et une augmentation de la mortalité 96 heures après le début de la nutrition parentérale. (63)

Enfin, en cas de traumatisme crânien (moins courant en médecine vétérinaire), l'installation d'un diabète insipide central et l'utilisation de mannitol favorisent la diurèse et donc augmentent la phosphaturie. L'hyperglycémie souvent concomitante au traumatisme et son traitement peuvent également aggraver le développement de l'hypophosphatémie. (cf. augmentation de l'insulinémie). (33)

3) Effets systémiques et signes cliniques de l'hypophosphatémie

L'hypophosphatémie peut se manifester sur la quasi totalité des organes car les signes cliniques associés sont majoritairement dus à la diminution d'ATP intracellulaire et de 2-3-BPG dans les érythrocytes. (28) Les cellules à haut niveau énergétique sont les plus vulnérables, en particulier les érythrocytes, les cellules musculaires squelettiques et les cellules cérébrales.

Une baisse prolongée du phosphore et du phosphate inorganique provoque de graves problèmes biologiques dont la mauvaise minéralisation des os (ostéomalacie ou rachitisme). (9)

Tableau 7 : Effets systémiques de l'hypophosphatémie (28)

- ✓ Système cardiaque
 - Altération de la fonction myocardique
 - Cardiomyopathie congestive
- ✓ Système musculaire
 - Myopathie proximale
 - Rhabdomyolyse
 - Faiblesse musculaire généralisée
- ✓ Système respiratoire
 - Insuffisance ventilatoire
- ✓ Système neurologique
 - Encéphalopathie métabolique
 - Paresthésie
 - Ataxie
 - Crises
 - Coma
- ✓ Système rénal
 - Augmentation de la réabsorption des phosphates
 - Diminution de la quantité de phosphate filtrée
 - Altération de la régénération des bicarbonates
 - Diminution de l'acidité titrable
 - Diminution de la production d'ammoniac rénal
 - Hypercalciurie
- ✓ Cellules sanguines
 - Erythrocytes
 - Diminution du 2-3 BPG
 - Diminution de l'ATP
 - Hémolyse
 - Leucocytes
 - Altération du chimiotactisme
 - Altération de la phagocytose
 - Diminution de l'activité bactéricide
 - Plaquettes
 - Thrombocytopénie
 - Survie plaquettaire réduite
 - Altération de la rétraction du caillot plaquettaire
 - Hémorragies
- ✓ Système endocrine
 - Résistance à l'insuline
- ✓ Système gastrointestinal
 - Anorexie
 - Nausée
 - Diarrhée

a. Système cardiaque

On observe des complications cardiaques en cas d'hypophosphatémie : diminution de la contractilité cardiaque, diminution de la réponse aux vasopresseurs, diminution de la délivrance en oxygène aux tissus et augmentation du risque de développer des arythmies cardiaques par rapport aux patients normophosphatémiques. (71)

La membrane de la cellule cardiaque est le vecteur du potentiel d'action à l'origine du couplage excitation/contraction. L'ATP et le calcium sont tous les deux indispensables à la bonne contraction des cellules myocardiques.

Dans le cas d'hypophosphatémie, on observe une fragilisation de cette membrane (baisse de production des phospholipides), la modification du gradient électrochimique (altération du fonctionnement de la pompe Na-K-ATP dépendante par manque d'ATP) et le mauvais fonctionnement de la pompe à calcium du réticulum sarcoplasmique (manque d'ATP). La membrane de la cellule cardiaque ainsi altérée produit des contractions musculaires anarchiques et des arythmies cardiaques. (70)

Les hypophosphatémies sévères entraînent parfois une dépression du myocarde et une altération des capacités de contraction du ventricule gauche contribuant à la diminution du volume d'éjection systolique. Le traitement de l'hypophosphatémie dans ce cas, améliore les performances du myocarde et la pression sanguine artérielle. (70)

Dans une étude menée sur des chiens expérimentalement déficients en phosphore, il a été démontré qu'une hypophosphatémie à 0,9 mg/dl diminue le volume d'éjection systolique indépendamment de la loi de Frank-Starling. (29)

En cas d'hypophosphatémie chronique, on observe une diminution de 30% du phosphate inorganique intracellulaire dans les cellules musculaires du ventricule gauche. Il s'en suit une augmentation du PP et une diminution de la production d'ATP (cf. I). (28)

La diminution du volume d'éjection systolique et la présence d'arythmie cardiaque peuvent expliquer l'observation fréquente de tachycardie ventriculaire en cas d'hypophosphatémie.

Chez l'homme, 3 cas de cardiomyopathie congestive ont été rapportés consécutivement à l'administration quotidienne d'antiacides chélateurs du phosphore pendant 3 à 5 mois. Une hypophosphatémie sévère (0,3 à 0,6 mg/dl) et une cardiomyopathie congestive d'origine indéterminée a été diagnostiquée. Chez ces 3 patients, la cardiomyopathie s'est résolue sans traitement cardiaque spécifique et consécutivement à l'arrêt des antiacides. (19) Chez le chien, aucune étude n'a encore montré une corrélation similaire.

b. Système musculaire

Comme pour le cardiomyocyte, on observe une faiblesse musculaire résultant de la diminution du taux d'ATP (manque d'énergie cellulaire), de l'altération du potentiel de membrane (mauvais couplage excitation/contraction) et de la diminution de production de 2,3-BPG (manque d'apport en oxygène, cf v.).(70)

Les effets sur le système musculaire sont différents entre une hypophosphatémie modérée chronique et une hypophosphatémie sévère et aiguë.

Dans le premier cas, on observe une myopathie proximale caractérisée par de la faiblesse, de l'ostéomalacie, de la douleur osseuse, de l'atrophie musculaire et une activité sérique normale de la créatine kinase. Le tableau clinique et les résultats de laboratoires ressemblent à ceux de la myopathie induite par l'administration de glucocorticoïdes et de la myopathie chronique associée au manque de vitamine D.

Dans le second cas, on observe une myopathie généralisée caractérisée par de la nécrose musculaire (rhabdomyolyse), de la myoglobinurie, de la douleur musculaire diffuse, de la faiblesse généralisée et une activité sérique élevée de la créatine kinase. (28)

Il semblerait que la nécrose musculaire consécutive à une hypophosphatémie aiguë nécessiterait des altérations préexistantes des myocytes (c'est à dire une diminution de la quantité de phosphate inorganique intracellulaire). (28)

En médecine humaine, deux cas ont été rapportés montrant le développement rapide d'une faiblesse musculaire généralisée et d'une insuffisance ventilatoire après l'installation d'une hypophosphatémie sévère (0,5 et 0,4 mg/dl). Ces symptômes ont disparu après l'administration parentérale de phosphore et la normalisation du taux sérique de phosphate. (53) Comme pour le système cardiaque, le manque de phosphate inorganique intracellulaire est à l'origine de la diminution des réserves énergétique et de la bonne contraction des cellules musculaires en particulier des myocytes du diaphragme. Aucun cas similaire n'a encore été rapporté chez le chien. (28)

c. Système nerveux central

Une partie des troubles neurologiques observés peut également s'expliquer par la fragilité membranaire et la modification du gradient électrochimique consécutive au manque de

phosphate inorganique et au manque d'ATP. Les troubles du potentiel de membrane sont à l'origine des troubles neurologiques observés. (70)

L'association entre une hypophosphatémie sévère et des symptômes neurologiques tels que l'ataxie, les convulsions et la mort ont été démontrées chez l'homme. (84)

Chez le chien, il a été observé que la faiblesse et les fasciculations musculaires disparaissaient après le retour à la normale de la concentration sérique de phosphore. (41)

L'hypoxie tissulaire et la diminution de la quantité d'ATP consécutifs à la diminution du 2,3-BPG dans les érythrocytes pourraient également expliquer les dysfonctions neurologiques observées mais aucune étude ne l'a encore démontré. (28)

Chez l'homme, les anomalies neurologiques ont été mises en évidence grâce à l'EEG, l'EMG et les études sur la conduction nerveuse. Ces méthodes de diagnostic existent en médecine vétérinaire mais aucune étude concernant l'hypophosphatémie chez les carnivores domestiques n'a encore employé ces outils.

d. Système rénal

Le système rénal favorise la réabsorption tubulaire rénale en cas d'hypophosphatémie et ce, indépendamment de la parathormone. (76)

En cas d'hypophosphatémie, la diminution d'ATP dans les néphrons du tubule proximal diminue le transport actif de sodium et limite la régénération de bicarbonate sanguin. Les bicarbonates ayant un fort pouvoir tampons dans le sang leur diminution tend au développement d'une acidose métabolique. (28)

Par conséquent, une sévère acidose métabolique devrait être une complication fréquemment associée à l'hypophosphatémie. Or en pratique on ne l'observe pas. Il existe deux mécanismes pour expliquer ce phénomène.

Premièrement, l'absence de phosphate dans les urines (rétention des phosphates par le rein) empêche également l'élimination des acides par voie urinaire (pouvoir tampon du phosphate cf. figure 18). Mais en cas d'acidose métabolique, on observe une augmentation de la formation d'ammoniac par le rein qui passe dans la lumière du tubule rénal et capte les acides pour former l'ion ammonium (qui reste séquestré dans les urines, cf. figure 19). Ce système secondaire permet l'élimination des acides en cas d'hypophosphatémie. (28)

Figure 18 : Prise en charge des acides par le tampon phosphate dans le tubule rénal (28)

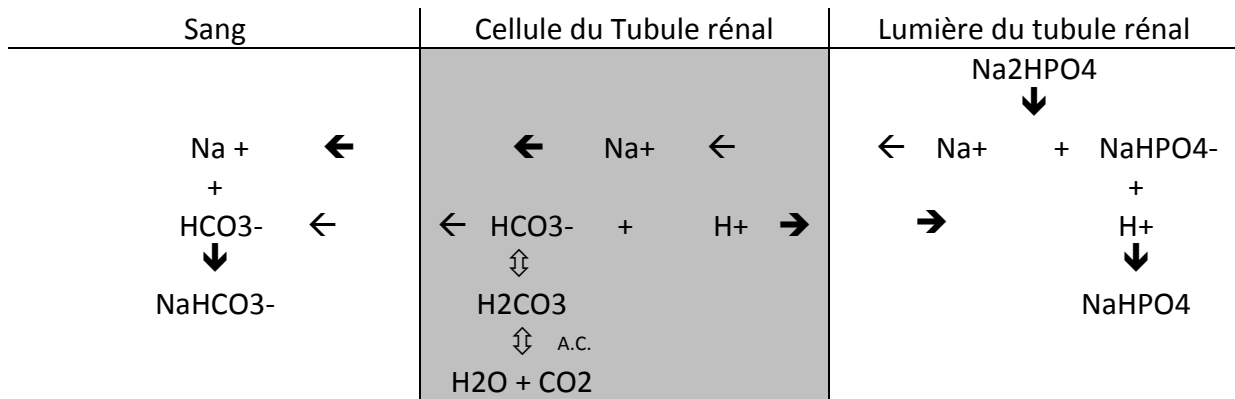
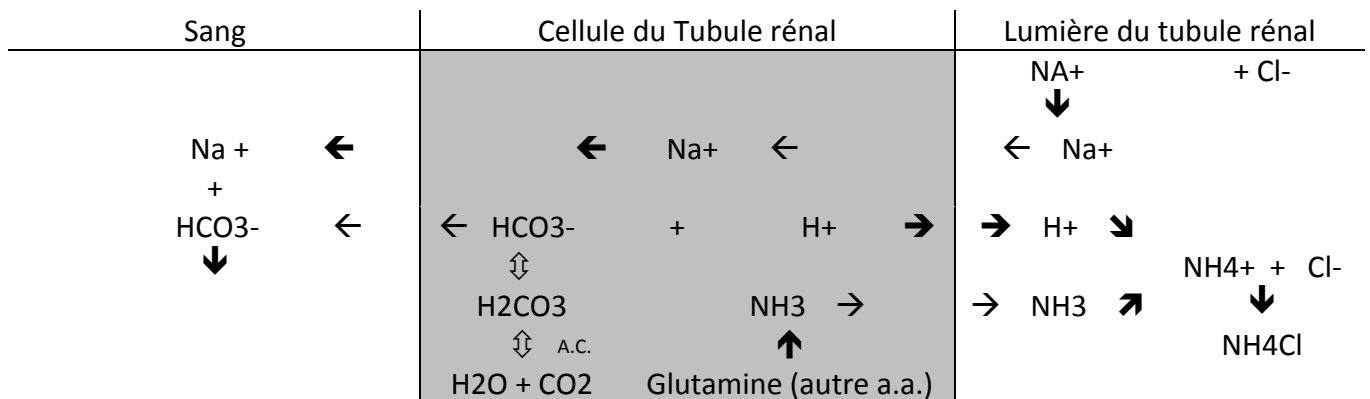
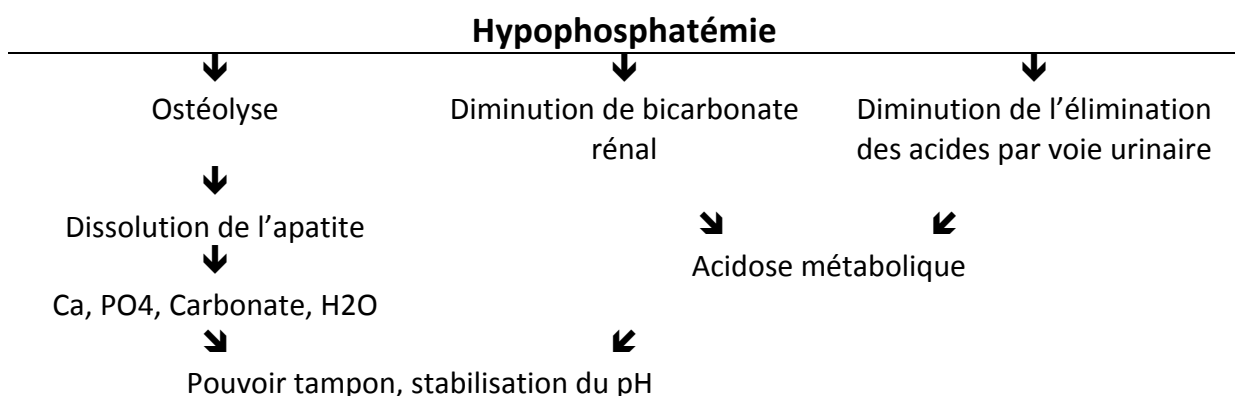


Figure 19 : Système secondaire qui permet l'élimination des acides par le rein en cas d'hypophosphatémie (28)



Deuxièmement, l'hypophosphatémie stimule la déminéralisation osseuse qui déverse des carbonates (produit alcalin) dans le flux sanguin. Le pouvoir tampon de ces carbonates est si important qu'il permet de prévenir l'acidose métabolique et parfois même de développer une alcalose métabolique.

Figure 20 : Prévention de l'acidose en cas d'hypophosphatémie : tampon d'origine osseux (28, 41)



e. Cellules sanguines

Erythrocytes :

L'hypophosphatémie est responsable d'une perte de structure (altération de la membrane et de la déformabilité) et de fonction (manque d'ATP, diminution de la production de 2,3-BPG) des érythrocytes.

La glycolyse anaérobie est la voie énergétique principale de la formation d'ATP et de 2,3-BPG dans les érythrocytes. Le rendement de celle-ci est directement relié à la quantité de phosphate inorganique. (28)

L'hypophosphatémie doit être sévère et longue (4-6 jours) pour qu'on observe une diminution significative de la quantité d'ATP dans les érythrocytes. En revanche, la diminution de 2,3-BPG s'observe après quelques heures seulement d'hypophosphatémie.

L'ATP est un élément des fibres d'actine et de myosine qui assure la conformation et la déformabilité des érythrocytes. La concentration en ATP dans les érythrocytes est étroitement corrélée à leur déformabilité. (28)

De plus, comme pour les autres cellules (cardiomyocytes, myocytes) la membrane cellulaire est fragilisée par la baisse de production de phospholipides, la baisse du gradient électrochimique et un potentiel de membrane inadapté. (70)

En conclusion, le manque d'ATP en cas d'hypophosphatémie fragilise le cytosquelette et la membrane des érythrocytes et prédispose le patient à l'anémie hémolytique. L'anémie hémolytique induite par l'hypophosphatémie a été décrite chez l'homme et l'animal (cf. supra, synthèse chez les carnivores domestiques).

Leucocytes :

Dans les études expérimentales d'hypophosphatémie, on observe une diminution de 50% du chimiotactisme, de la phagocytose et de l'activité bactéricide des leucocytes. Ces études ont également montré la disparition de ces anomalies avec la normalisation du phosphate sérique. Ces anomalies semblent être dues au manque d'ATP. Cette observation peut expliquer le risque élevé de sepsis en cas d'alimentation parentérale et peut contribuer à la prédisposition aux infections des patients diabétiques. (28)

Plaquettes :

L'hypophosphatémie est responsable d'anomalies qualitative et quantitative des plaquettes tels qu'une thrombocytopenie, une augmentation du diamètre plaquettaire, la présence de mégacaryocytes, des anomalies de la rétraction du clou plaquettaire et des foyers hémorragiques multiples (dans la peau, la muqueuse gastrique, la paroi intestinale, le pancréas et le foie). (70) On observe également une diminution du temps de demi-vie des plaquettes dans le sang. (33)

f. Système digestif

Les autres signes d'hypophosphatémie aiguë comprennent l'ileus intestinal, l'anorexie et les vomissements. Chez l'homme, l'insuffisance hépatique aiguë a été attribuée dans certains cas à l'hypophosphatémie. La diminution de phosphore peut aussi changer le potentiel énergétique de la cellule et mener à la résistance à l'insuline en altérant les protéines membranaires. (33)

g. Bilan clinique chez les carnivores domestiques

Tous les signes cliniques développés chez l'homme consécutivement à l'hypophosphatémie peuvent théoriquement survenir chez l'animal.

Ce paragraphe s'attarde sur les signes cliniques qui ont réellement été mis en évidence et étudiés dans la littérature vétérinaire.

L'hypophosphatémie clinique est rare chez les carnivores domestiques. Comme chez l'homme, l'hypophosphatémie, même sévère, peut être difficile à diagnostiquer cliniquement.

En cas d'hypophosphatémie modérée (de 1 à 2 mg/dl) les symptômes sont souvent non spécifiques et peuvent se traduire par de la faiblesse généralisée, de la désorientation, de l'anorexie et des douleurs articulaires.

En cas d'hypophosphatémie sévère (inférieure à 1 mg/dl), la vie de l'animal est mise en jeu. Les symptômes observés sont l'insuffisance respiratoire aiguë, l'état de choc, le coma, les arythmies cardiaques et l'hémolyse. Les voies énergétiques (baisse d'ATP) provoquant une défaillance multisystémique en dessous de 0,5 mg/dl.

i. Symptômes neuromusculaires

Chez le chien l'hypophosphatémie entraîne des symptômes neurologiques sévères, de la rhabdomyolyse voire des chocs et parfois la mort. La faiblesse et les fasciculations musculaires disparaissent souvent après le retour à la normal du taux sérique de phosphore. (41)

Ces phénomènes peuvent s'expliquer par le manque de 2,3-BPG en cas d'hypophosphatémie. Ce manque augmente l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène ce qui déplace vers la gauche la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine et diminue la distribution d'oxygène aux tissus périphériques responsable de faiblesses musculaires, de crises épileptiformes voire de coma. (28)

ii. Symptômes cardiaques

Dans une étude menée sur des chiens expérimentalement déficients en phosphore, il a été démontré qu'une hypophosphatémie à 0,9 mg/dl diminue le volume d'éjection systolique indépendamment de la loi de Frank-Starling. (29)

iii. Anémie hémolytique

L'hémolyse est la complication la plus courante de l'hypophosphatémie, en particulier chez le chat.

Dans les modèles expérimentaux chez le chien, l'hémolyse n'est observée qu'à de très basses concentrations en phosphore plasmatique (soit < 0,5 mg/dl), alors que chez le chat elle survient pour des concentrations en phosphore plasmatique autour de 1 mg/dl. (83)

Le chat semble être l'espèce la plus sensible à l'hémolyse induite par l'hypophosphatémie.

Remarque : Chez l'homme, l'hypophosphatémie provoque rarement une anémie hémolytique et ceci n'a été mis en évidence que chez les patients avec une hypophosphatémie très sévère (soit < 0,25 mg/dl).

Cliniquement, chez le chat, l'anémie hémolytique a été observée dans les 12 à 72 premières heures en cas de syndrome de renutrition (70), ou de diabète acido-cétosique. (83) En générale, une baisse de l'hématocrite est observée dans les 24 à 48 heures après le diagnostic de l'hypophosphatémie. (33)

Une étude menée sur 6 chats atteints conjointement d'hypophosphatémie et d'anémie hémolytique a permis d'associer ces deux symptômes grâce à la relation temporelle mise en évidence entre l'hypophosphatémie et l'anémie hémolytique d'une part, et à l'absence d'autre cause d'anémie, d'autre part.

Dans cette étude, l'anémie s'est résolue pour 5 des 6 chats après la mise en place d'une supplémentation en phosphore. (80)

Le mécanisme exact de la physiopathologie de l'anémie hémolytique provoquée par l'hypophosphatémie n'est pas encore bien connu. Quelques hypothèses sont actuellement à l'étude (1, 28, 80) :

- Lors d'hypophosphatémie, la concentration de phosphate et d'ATP dans les érythrocytes diminue jusqu'à atteindre des concentrations critiques. Sans ATP, les érythrocytes ne peuvent pas assurer le bon fonctionnement de la glycolyse, l'intégrité de la membrane cellulaire ni l'intégrité des fibres d'actine et de myosine. L'érythrocyte ne peut plus garder sa structure biconcave ni sa déformabilité et se transforme en sphérocyte rigide. La cellule est alors beaucoup moins résistante pour passer dans les capillaires hépatiques et spléniques. Les érythrocytes restent séquestrés dans la rate ce qui favorise leur élimination. Chez l'homme, on a pu établir une association entre la présence de sphérocytes rigides et l'apparition d'une anémie hémolytique consécutive au développement d'une hypophosphatémie. Chez le chat, cette association est plus difficile à établir car les érythrocytes ont une forme physiologique sphéroïdale.
- D'autre part, le manque d'ATP entraîne un mauvais fonctionnement de la pompe Na/K, ce qui provoque une lyse osmotique des érythrocytes.
- Enfin, on suspecte un mécanisme d'altération des lipides membranaires des érythrocytes contribuant à l'hémolyse.

- Chez 3 des 6 chats de l'étude décrites ci-dessus, des corps de Heinz ont été observés. Ceux-ci résultent de la dénaturation de l'hémoglobine par des agents oxydants et contribue à la fragilité des érythrocytes. En temps normal, il existe des agents anti-oxydants tels que la glutathion réductase et la voie des pentoses phosphate. Or, en cas d'hypophosphatémie, le glucose n'est pas phosphorylé en glucose-6-phosphate qui est la molécule initiale de la voie des pentoses phosphates. L'hypophosphatémie réduit la formation de glutathion réductase ce qui à terme favorise la formation de corps de Heinz.

La disparition de l'anémie survient dès l'ajout de phosphate dans l'alimentation et la normalisation de la phosphatémie. (28)

iv. Modifications plaquettaires

L'étude expérimentale de l'hypophosphatémie chez le chien a montré une diminution de 44 à 57% de la quantité d'ATP dans les plaquettes en 2 jours, ce qui suggère que le mauvais fonctionnement des plaquettes en cas d'hypophosphatémie est associé au manque d'ATP. (28)

v. Hyperparathyroïdie primaire

Les signes cliniques en cas d'hyperparathyroïdie primaire sont non spécifiques et évoluent souvent sur plusieurs mois : polyurie, polydipsie, anorexie, abattement. (47) Cette maladie est par ailleurs souvent diagnostiquée de façon fortuite à la suite d'un bilan électrochimique. Le signe d'appel étant souvent une hypercalcémie. L'hypercalcémie est typiquement comprise entre 12 et 15 mg/dl mais peut aller au-delà de 16 mg/dl. Le calcium ionisé se situe entre 1,4 et 1,8 mmol/L mais peut dépasser 2 mmol/L. La phosphatémie est en général inférieure à 4 mg/dl en absence d'insuffisance rénale associée. Le rapport phosphocalcique dépasse rarement 50 sauf en cas d'hypercalcémie sévère. Dans ce cas, le risque de minéralisation des tissus mous est élevé en particulier pour le rein (néphrocalcinose cf. minéralisation des tissus mous). (51) Feldman *et al.* ont également observé que 31 % des chiens atteints de cette maladie développaient des calculs vésicaux de phosphate de calcium, d'oxalate de calcium ou de cristaux mixtes. (25)

Chez l'homme, l'insuffisance respiratoire apparaît fréquemment en cas de crise d'hyperparathyroïdie (70). En effet, l'hypophosphatémie entraîne une faiblesse des muscles striés et notamment du diaphragme à l'origine de cette insuffisance respiratoire (cf. infra, système respiratoire).

Dans l'étude de Feldman *et al.*, 210 chiens diagnostiqués pour une hyperparathyroïdie primaire (critère d'inclusion : augmentation persistante de la calcémie totale) ont été comparés à 200 chiens en bonnes santé.

42% (88/210) des chiens hypothyroïdiens étaient asymptomatiques au moment du diagnostic de l'hypercalcémie. Après la sensibilisation des propriétaires aux problèmes associés à l'hypercalcémie, 69 chiens sont restés asymptomatiques. (25)

Les signes cliniques majoritairement observés chez les chiens hyperparathyroïdiens sont des urolithiases (31%) ou des infections urinaires (29%). Cependant 71% des chiens n'ont montré aucune anomalies à l'examen physique.

Outre l'hypercalcémie, significativement différente entre les deux groupes, pour 65% des chiens hyperparathyroïdiens, une hyposphosphatémie a été observée. (25)

De façon surprenante, l'urée et la créatinine se sont révélées significativement inférieures dans le groupe des 210 chiens (diminution de l'urée et de la créatinine observée chez 95% d'entre-eux) par rapport au groupe des chiens sains. Cette étude indique que le développement d'insuffisance rénale en cas d'hyperparathyroïdie primaire est rare. (25)

De plus, la mesure de la PTH s'est révélée normale pour 73% des chiens. Ce phénomène peut s'expliquer grâce à la physiologie du calcium : lorsque le calcium augmente la PTH diminue. Ainsi, la parathormonémie ne devrait jamais être comparée aux valeurs de références des chiens sains en cas d'hypercalcémie. Autrement dit, une parathormonémie normale chez un chien hypercalcémique devrait toujours être suspecte.

(25)

Tableau 8 : Résultats d'analyses biochimiques sur 210 chiens diagnostiqués d'hyperparathyroïdie. (25)

Variable étudiée	Nombre de chiens testés	Moyenne obtenue	Intervalle de mesure	Nombre de chiens avec des valeurs hautes	Nombre de chiens avec des valeurs basses	Intervalle de référence
Ca ²⁺ (mg/dl)	210	14,5 ± 1,8	12,1 - 23,4	210 (100%)	0 (0%)	9,9 – 11,4
Ca ²⁺ ionisé (mg/dl)	210	1,71 ± 0,19	1,22 - 2,41	191 (91%)	0 (0%)	1,12– 1,41
Urée (mg/dl)	210	16,9 ± 1,8	5 – 92	9 (4%)	132 (63%)	18 – 28
Créatinine (mg/dl)	210	0,8 ± 0,6	0,4 – 4,1	7 (3%)	9 (4%)	0,5 – 1,5
Pi (mg/dl)	210	2,8 ± 0,8	1,3 – 6,1	0 (0%)	136 (65%)	3 – 6,2
ALKP (U/L)	210	241 ± 280	12 – 4431	85 (40%)	0 (0%)	5 – 92
PTH (pmol/L)	185	11,3 ± 7,1	2,3 – 121	50 (27%)	0 (0%)	2 - 13
Densité urinaire	210	1,012±0,006	1,004-1,037			

136 chiens ont une phosphatémie inférieure aux valeurs de référence. En incluant les chiens ayant une phosphatémie dans la moitié inférieure des valeurs de référence ce chiffre monte à 206 (98%). En revanche, aucun signe clinique de cette étude n'est relié à ce paramètre. L'hypophosphatémie en cas d'hyperparathyroïdie primaire semble relativement bien tolérée chez le chien. (25)

Chez les chiens sains, le diamètre le plus grand des glandes parathyroïdes est habituellement inférieur à 3 mm. Chez les chiens hyperparathyroïdiens de l'étude de Feldman *et al.* l'évaluation échographique des glandes parathyroïdes a révélé une asymétrie de ces glandes : une seule glande n'a pu être échographiée et son plus grand diamètre était souvent supérieur à 4 mm (pour 142 chiens ce diamètre était compris entre 4 et 6 mm). (25)

Tableau 9 : Tableau récapitulatif des signes cliniques d'hypophosphatémie

Phosphatémie	Symptômes associés
1 à 2,5 mg/dl	Asymptomatique ou symptômes non spécifiques : <ul style="list-style-type: none"> ➤ faiblesse généralisée, ➤ désorientation, ➤ anorexie, ➤ douleurs articulaires.
0,5 à 1 mg/dl	Symptômes secondaires au ralentissement du métabolisme énergétique <ul style="list-style-type: none"> ➤ fragilisation des membranes cellulaires <ul style="list-style-type: none"> ⇒ cardiomyocytes : arythmie cardiaque (tachycardie ventriculaire) ⇒ neurones : troubles neurologiques ⇒ hématies : hémolyse des hématies ⇒ plaquettes ⇒ leucocytes : diminution du chimiotactisme, de la phagocytose et de l'activité bactéricide ➤ diminution de la production de 2,3 BPG <ul style="list-style-type: none"> ⇒ baisse de la contractilité musculaire ⇒ faiblesse musculaire ⇒ difficultés ventilatoires ➤ rhabdomyolyse
<0,5 mg/dl	La vie de l'animal est mise en jeu : <ul style="list-style-type: none"> ➤ insuffisance respiratoire aigüe, ➤ état de choc, ➤ coma, ➤ arythmies cardiaques, ➤ hémolyse.

4) Traitement

La plupart des cas d'hypophosphatémie légère à modérée se résolvent sans traitement spécifiques mais avec la prise en charge de la cause sous-jacente et l'hospitalisation de l'animal au besoin pour normaliser le statut acido-basique du patient et s'assurer de la reprise d'un régime équilibré. La majorité des régimes industriels sont riches en phosphore et suffisent pour corriger les hypophosphatémies légères à modérées. Le lait écrémé est également une excellente source de phosphore mais beaucoup de patients vétérinaires ne digèrent pas le lait. (33)

En cas d'hypophosphatémie sévère, une supplémentation en phosphore est recommandée même en absence de signe clinique. Lorsque c'est possible, la voie orale est privilégiée grâce aux sels de phosphate de sodium, potassium et calcium mais la posologie est empirique en médecine vétérinaire. Pour un chien adulte, les recommandations en phosphore sont estimées de 1,4 à 4,6 g/1 000kcal d'énergie métabolisable. Pour un chat adulte, ces recommandations s'élèvent à 1,25 g/1 000 kcal d'énergie métabolisable. Ces recommandations ont été établies par l'Association du contrôle officiel de nourriture (AAFCO) en ce qui concerne le profil des nutriments. La supplémentation orale en phosphore peut provoquer de la diarrhée et devrait être administrée en plusieurs petites doses.

Lorsque la voie orale n'est pas possible (anorexie, vomissements, altération de l'état conscient ou impossibilité d'absorber le phosphore intestinal), il est recommandé d'administrer du phosphate de potassium ou de sodium et de réévaluer la phosphatémie pour ajuster le traitement. (16) En raison du nombre élevé de patients atteint d'hypophosphatémie sévère et d'hypokaliémie concomitante, le phosphate de potassium est particulièrement recommandé. La solution de phosphate de potassium contient 4,4 mEq/mL de potassium et 3 mmol/mL de phosphate. La solution de phosphate de sodium contient 4 mEq/mL de sodium et 3mmol/mL de phosphate. Ces deux solutions sont hypertoniques et nécessitent une dilution avant utilisation. Elles peuvent être administrées avec des fluides dépourvus de calcium tels que le NaCl à 0,9% ou le dextrose à 5% pour éviter la précipitation des sels de calcium-phosphate insoluble. La solution de Ringer Lactate est aussi utilisée pour administrer le phosphate de potassium mais contient 3 mEq/L de calcium. Les fluides sans calcium sont préférables lorsque cela est possible. (33)

On peut noter une variation dans les recommandations thérapeutiques. Elles dépendent de l'étiologie de l'hypophosphatémie et de sa chronicité. On a déjà évoqué que la phosphatémie ne reflétait pas fidèlement la concentration intracellulaire en phosphore. Le suivi de la phosphatémie doit se faire en prenant en compte l'évolution clinique afin d'ajuster la thérapie. Néanmoins, les recommandations proposées sont de 0,01 à 0,03 mmol/kg/heure de perfusion IV de phosphate toutes les 6 heures jusqu'à ce que la concentration plasmatique en phosphore soit supérieure à 2mg/dL. Pour les cas sévères de chats souffrant de syndrome de renutrition les recommandations peuvent aller jusqu'à 0,06 mmol/kg/heure avec des contrôles biochimiques toutes les 3 à 6 heures. Dans la plupart des cas, 2 à 4 traitement de phosphate de potassium à 6 heures d'intervalle sont nécessaires pour augmenter la concentration en phosphore au delà de 2,5mg/dL. (33)

L'administration de phosphate de potassium par voie parentérale doit faire l'objet d'une surveillance adaptée. Cette thérapie peut induire une tétanie hypocalcémique et la minéralisation des tissus mous (les animaux hyperkaliémiques, oliguriques ou qui ont des nécroses tissulaires importantes ne devraient pas recevoir de perfusion intraveineuse de phosphore car les calcifications métastatiques peuvent survenir dans ces cas (33) ainsi qu'une hyperkaliémie. De la même façon l'hypernatrémie peut survenir avec l'utilisation du phosphate de sodium. La meilleure prévention réside dans le suivi régulier de la kaliémie et de la natrémie conjointement à la phosphatémie. (16)

L'insuffisance rénale aigüe et l'hypotension ont aussi été décrits chez l'homme comme complications de la perfusion intraveineuse de phosphore.

Dans la littérature vétérinaire, quatre cas d'hypocalcémie ont été décrits consécutivement à la mise en place d'une supplémentation en phosphore chez des chats. Un seul de ces chats a développé des signes cliniques d'hypocalcémie et une hyperphosphatémie sévère. (33)

Les régimes riches en phosphore résolvent rapidement les anomalies cardiaques. On a vu que chez l'homme les cardiomyopathies associées à l'hypophosphatémie chronique disparaissaient lorsque la concentration plasmatique en phosphore se normalisait. (33)

Les anomalies associées à la myopathie provoquée par l'hypophosphatémie chronique sont également réversibles à la suite de la normalisation du taux sérique de phosphore. (28)

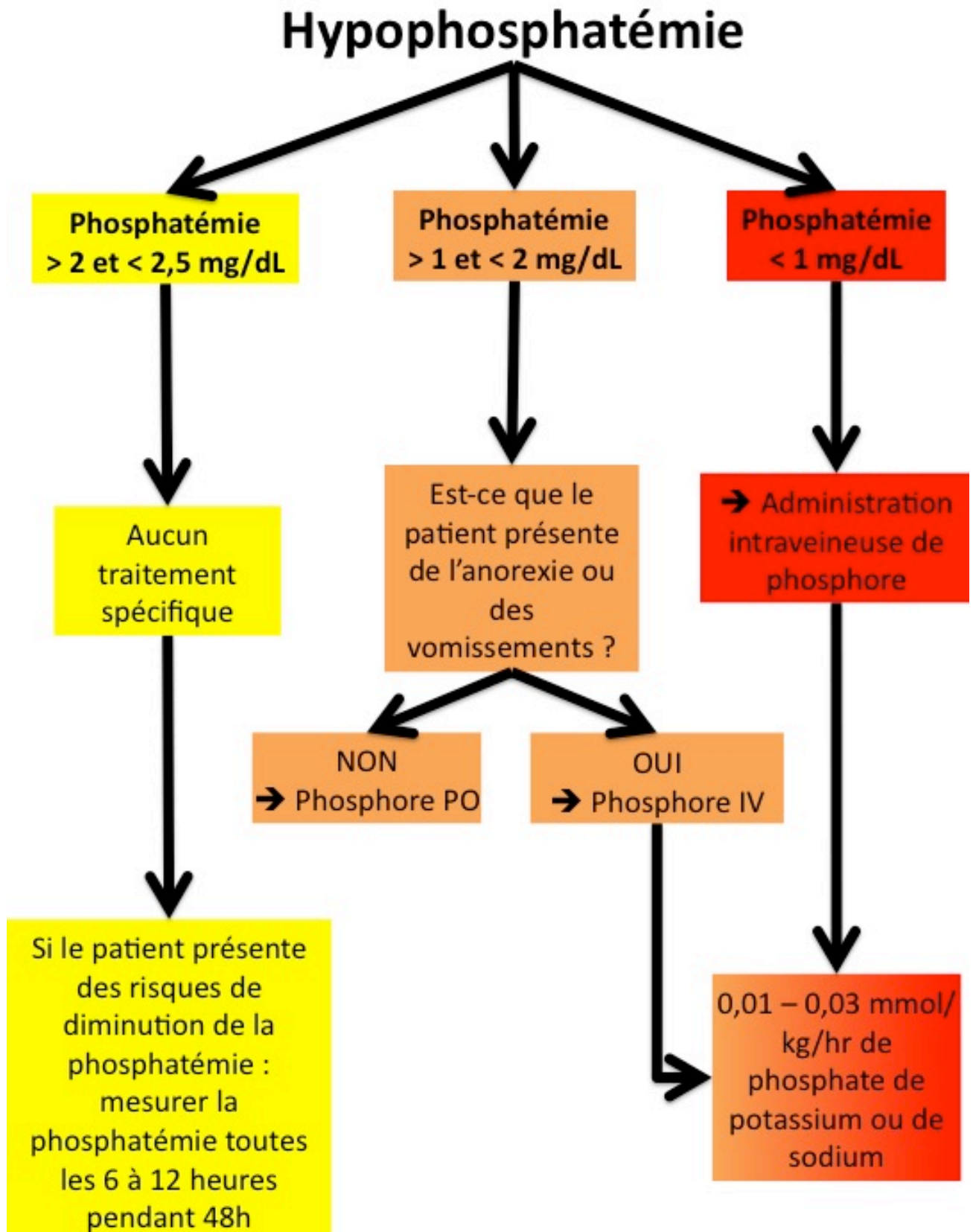
Dans le cas d'insuffisance respiratoire secondaire à une hypophosphatémie sévère, les administrations de phosphate ont montré une amélioration de la ventilation et de la pression transdiaphragmatique. (70)

En cas d'hyperparathyroïdie primaire, l'hypophosphatémie n'ayant que peu de conséquences cliniques, le traitement passe par la résolution de la cause primaire : exciser chirurgicalement la glande hypertrophiée en prenant garde de bien monitorer la calcémie et la phosphatémie du patient pour adapter le traitement au besoin (supplémentation en calcium et calcitriol) en attendant le rétablissement fonctionnel de la 2nde glande parathyroïde (glande controlatérale souvent atrophiée). (47)

L'étude de Feldman *et al.* suggère que ce traitement réduit le risque d'apparition d'urolithiase et d'infection urinaire, ce qui peut décider les propriétaires de chiens asymptomatiques à envisager une intervention. Ils doivent être pleinement conscients que le but n'est pas d'éviter le développement d'insuffisance rénale (cf. résultats de l'étude). (25)

D'autre part, ce traitement permet également d'améliorer les anomalies provoquées par l'hypercalcémie (polydipsie, polyurie, baisse d'appétit, faiblesse musculaire) dont la prise en compte par le propriétaire peut venir *a posteriori*. (25)

Figure 21 : Conduite à tenir en cas d'hypophosphatémie. (33)



5) Pronostic

a. Sepsis

L'hypophosphatémie, chez l'homme, est associée depuis longtemps aux états septiques. 60 à 80% des cas humains de sepsis dans les unités de soins intensifs présentent une hypophosphatémie dans les 24 premières heures d'hospitalisation. (6) Plus de 80% des bébés en néonatalogie présentant un sepsis sont aussi hypophosphatémiques. (70) L'augmentation de la phosphatémie est à l'inverse associée à l'éradication de l'infection. (6)

Cette association peut s'expliquer par l'apparition, en cas de sepsis, d'une alcalose respiratoire aigüe qui provoque une élévation du pH intracellulaire et stimule l'activité de la phosphofructokinase et de la glycolyse (formation de composés phosphorylés). Ce mécanisme consomme le phosphore intracellulaire et provoque le transfert des « réserves sériques » vers l'espace intracellulaire. (75)

Entre 1960 et 1967, une étude rétrospective menée sur 91 cas de septicémie aigüe (critères d'inclusion : hémoculture positive et mesure de la phosphatémie) a été menée à l'Hopital Universitaire de Zurich. Cette étude a mis en évidence une différence significative entre le type de germe (gram positif ou gram négatif) responsable de la septicémie et l'apparition d'hypophosphatémie. Le tableau 10 résume les données de cette étude. Malheureusement, les chercheurs n'ont pas su expliquer ce phénomène. (67)

Tableau 10 : Sepsis à gram positif ou négatif et hypophosphatémie. (67)

	Septicémie à gram négatif			Septicémie à gram positif		
	Nombre	Total	%	Nombre	Total	%
Total	54		100	37		100
Hypophosphatémie sévère	6	22	11	0	5	0
Hypophosphatémie modérée	16		30	5		14

Depuis, de nouvelles études ont approfondi le lien entre hypophosphatémie et sepsis et montré que l'hypophosphatémie pouvait être un facteur pronostic négatif (12) : le décès des patients souffrant de septicémie est plus fréquent lorsqu'ils ont une hypophosphatémie sévère concomitante (80,8% vs 34,5%). Dans ces cas, la présence d'une hypophosphatémie sévère augmente de 8 fois le risque de décès. (75)

Ce phénomène peut s'expliquer par les effets délétères de l'hypophosphatémie dans différentes voies métaboliques : altération de la contraction du myocarde (diminution de l'éjection systolique, de la pression artérielle et augmentation des arythmies), altération de la réponse aux agents vasopresseurs et diminution de la délivrance en oxygène aux tissus. (75)

De plus, le manque de phosphore diminue les fonctions du système immunitaire : en cas d'hypophosphatémies sévères (<1mg/dL) le chimiotactisme, la phagocytose et l'activité bactéricide des granulocytes est diminuée de moitié. La baisse de la quantité d'ATP associée réduit l'espérance de vie des neutrophiles. En cas de sepsis, l'hypophosphatémie sévère diminue les capacités de l'organisme à combattre l'infection. (75)

En conclusion, le phosphore est utilisé, chez l'homme, en tant que facteur pronostique en cas de sepsis et commence à être utilisé en tant que facteur diagnostique pour dépister les stades très précoces de sepsis.

Dans la littérature vétérinaire, aucune étude n'a encore recherché de lien entre l'hypophosphatémie et le sepsis chez les animaux domestiques. Et plus largement, aucune étude n'a été réalisée sur le phosphore chez les animaux hospitalisés en unités de soins intensifs (toutes pathologies confondues).

Néanmoins, un travail a été réalisé sur la concentration d'IL-6 en cas de SIRS et de sepsis démontrant que cette cytokine peut être utilisée comme facteur pronostic dans ces cas chez le chien. (66) De plus, chez l'homme, la concentration de l'IL-6 est inversement proportionnelle à l'hypophosphatémie dans ces mêmes cas. (6) Mais nous devons attendre de nouvelles études avant de conclure, chez le chien, que l'hypophosphatémie peut être un facteur pronostique en cas de sepsis.

b. Affections hépatiques

Chez l'homme, l'hypophosphatémie est un marqueur d'amélioration en cas d'insuffisance hépatique aigüe contrairement à l'hyperphosphatémie qui démontre une insuffisance des capacités régénératives du foie (peu d'ATP est produit et consommé).

De plus, l'hypophosphatémie est couramment diagnostiquée après des chirurgies hépatique : dans le cas des patients malades subissant une résection et dans le cas des patients sains qui sont donneurs. (5) Aucune étude chez l'animal n'a encore éclairci ce point.