

Effet souvent sous-diagnostiqué

Sensation persistante de crampes musculaires

Nathanaël Favre^{a*}, médecin diplômé; Jules Klay^{b*}, médecin diplômé; Dr méd. Faïza Lamine^c; Dr méd. Hernando Aparicio^d; Dr méd. Ludivine Roch^a

^a Service de médecine interne, Hôpital Riviera Chablais, Rennaz; ^b Centre universitaire de médecine générale et santé publique, Lausanne; ^c Unité d'endocrinologie-diabétologie, Hôpital Riviera Chablais, Rennaz; ^d Cabinet de médecine générale, St-Légier

*Co-premiers auteurs

Présentation de cas

Une patiente de 40 ans, connue notamment pour une bêta-thalassémie mineure, une sidéropénie chronique, une hypothyroïdie clinique et un trouble anxiodépressif, consulte les urgences en raison d'une sensation persistante de crampes au niveau des extrémités. Elle décrit des symptômes similaires depuis plusieurs semaines, d'évolution paroxystique et devenant de plus en plus intenses et douloureux. Elle rapporte également une constipation chronique avec utilisation régulière de laxatifs et une rétention hydrosodée d'origine peu claire qu'elle contrôle avec la prise ponctuelle de torasémide.

La patiente se présente dans un état général conservé et les paramètres vitaux sont dans les cibles. L'examen clinique, notamment neurologique, est sans particularité notable à l'exception de myoclonies des membres supérieurs sans déficit de force ni de sensibilité. L'électrocardiogramme est strictement dans les normes. Le bilan biologique initial est illustré au tableau 1.

Question 1

Parmi le diagnostic différentiel suivant, lequel n'est pas compatible avec ce laboratoire?

- a) Maladie coeliaque
- b) Hyperparathyroïdie secondaire

- c) Sécrétion paranéoplasique du peptide lié à la parathormone (PTHrP)
- d) Syndrome de renutrition inappropriée
- e) Syndrome de Fanconi

L'hypophosphatémie est couramment considérée comme un taux de phosphate en-dessous de 0,8 mmol/l. L'hypophosphatémie sévère <0,3 mmol/l est une urgence médicale en raison du risque d'encéphalopathie métabolique, défaillance cardio-respiratoire et rhabdomyolyse. Les mécanismes pathophysiologiques peuvent se diviser en trois grandes catégories: altération de la redistribution cellulaire du phosphate, perte ou malabsorption gastro-intestinale et augmentation de l'excrétion rénale du phosphate.

Outre l'hypophosphatémie, le laboratoire de la patiente met en évidence une hypocalcémie et une hypokaliémie concomitantes. Ces anomalies orientent vers un tableau de pertes électrolytiques multiples. L'origine peut être extra-rénale via par exemple une malabsorption comme dans la coeliakie, ou rénale comme dans le syndrome de Fanconi. On peut également considérer une situation d'altération de la redistribution intracellulaire tel le syndrome de renutrition. Au contraire, une sécrétion de PTHrP, mimant le tableau d'une hyperparathyroïdie primaire, aurait pour première conséquence une hypercalcémie.

Au vu de la sévérité de l'hypophosphatémie, la patiente est admise aux soins intermédiaires pour administration d'une substitution intraveineuse de phosphate et surveillance ryth-

Tableau 1: Chimie d'admission		
Valeurs de laboratoire	Résultats	Valeurs de référence
Potassium	3,0 mmol/l	3,50–5,10 mmol/l
Sodium	141 mmol/l	136–145 mmol/l
Calcium total	2,02 mmol/l	2,10–2,60 mmol/l
Calcium corrigé	2,01 mmol/l	2,10–2,55 mmol/l
Calcium ionisé	0,98 mmol/l	1,17–1,32 mmol/l
Magnésium	0,82 mmol/l	0,70–1,10 mmol/l
Phosphate	0,29 mmol/l	0,87–1,45 mmol/l
Créatinine	40,7 µmol/l	<90 µmol/l
Thyréostimuline (TSH)	4,16 mUI/l	0,27–4,20 mUI/l

mique. L'origine de ces anomalies étant indéterminée au moment de son transfert, le bilan est complété une fois la patiente aux soins.

Question 2

Quel examen complémentaire feriez-vous en première intention?

- a) Dosage de la parathormone et de la 25-OH-vitamine D2-D3
- b) Spot urinaire à jeun (phosphate, créatinine)
- c) Dosage des bicarbonates
- d) Dosage de la phosphatase alcaline
- e) Toutes les réponses précédentes

Devant toute perturbation sévère du métabolisme phospho-calcique, la première étape consiste à interroger la fonction de la parathyroïde et d'exclure une carence en vitamine D. Un spot urinaire permet de différencier une hypophosphatémie d'origine rénale versus extra-rénale. Les bicarbonates peuvent orienter vers une altération de la redistribution cellulaire du phosphate. La phosphatase alcaline permet d'apprécier une ostéogenèse augmentée.

Dans le cas de notre patiente, la parathormone se montre fortement augmentée à 28,2 pmol/l (norme: 1,3–6,8 pmol/l) et la 25-OH-vitamine D3 est basse à 35,9 nmol/l. Nous complétons le bilan avec une récolte urinaire qui met en évidence une réabsorption tubulaire du phosphate (réabsorption tubulaire maximale du phosphate / taux de filtration glomérulaire [TmP/GFR]) abaissée à 0,53 (norme: >0,85) et une calciurie indosable. Les bicarbonates et la phosphatase alcaline sont sans particularité. Nous faisons par conséquent le constat d'une hyperparathyroïdie secondaire chez une patiente présentant un déficit en vitamine D et une phosphaturie inadéquate.

Dans ce contexte, nous sollicitons l'avis de nos collègues des services d'endocrinologie et de néphrologie qui évoquent la possibilité d'une origine médicamenteuse. En effet, outre les traitements laxatifs et diurétiques qui peuvent occasionnellement provoquer des troubles électrolytiques, la patiente est connue pour une sidéropénie chronique et a bénéficié trois semaines avant son hospitalisation d'une injection de carboxymaltose ferrique (Ferinject®). Or le carboxymaltose ferrique, bien que largement utilisé sans recommandation de surveillance biochimique particulière en routine, induit très fréquemment une hypophosphatémie via une augmentation importante (3–6 fois) de l'expression du «fibroblast growth factor 23» (FGF23), et ce dès le premier jour après l'exposition [1].

En effet, FGF23 est une hormone phosphaturiante sécrétée principalement par les ostéoblastes et ostéocytes en réponse à une augmentation de la phosphatémie et de la calcitriolémie.

Son expression est également augmentée par l'inflammation et la carence en fer [2]. Le FGF23 agit à travers deux mécanismes distincts. Premièrement, il réduit la réabsorption de phosphate au niveau de la cellule tubulaire proximale du rein via l'inhibition de l'expression membranaire apicale des cotransporteurs Npt2a/Npt2c. Deuxièmement, il diminue l'activité de la 1-alpha-hydroxylase, l'enzyme responsable de l'hydroxylation de la 25-OH-vitamine D, réduisant la production de calcitriol. Ce second mécanisme conduit à une réduction de l'absorption intestinale de calcium avec apparition d'une hypocalcémie qui engendre à terme une hyperparathyroïdie secondaire. Si la parathormone contrebalance l'action du FGF23 sur la 1-alpha-hydroxylase, elle occasionne un effet similaire à ce dernier sur les transporteurs du tubule proximal, ce qui renforce la fuite urinaire de phosphate [3].

Question 3

Quelle investigation permettrait de confirmer le diagnostic de suspicion le plus simplement?

- a) Dosage plasmatique du FGF23 intact (iFGF23)
- b) Dosage plasmatique du FGF23 clivé (cFGF23, fragment C-terminal)
- c) Dosage plasmatique du calcitriol (1-25-OH vitamine D)
- d) Mesure de l'activité de la 1-alpha-hydroxylase
- e) Biopsie rénale

La confirmation du diagnostic nécessite de démontrer que le FGF23 est à l'origine de la phosphaturie inappropriée par le dosage plasmatique du FGF23 intact. Ce dosage n'est toutefois pas disponible en routine. Le dosage enzymatique de la 1-alpha-hydroxylase est réservé à l'activité de recherche. Par conséquent, la mesure la plus appropriée est celle du calcitriol plasmatique qui est habituellement diminué dans ce contexte. Ainsi l'hypophosphatémie-FGF23 médiée induite par l'administration de carboxymaltose ferrique est associée à une constellation suggestive avec hyperphosphaturie, 1-25 OH vitamine D abaissée, hypocalcémie modérée et élévation de la parathormone plasmatique. Enfin, même si la fonction tubulaire est perturbée, il n'y a pas de suspicion d'atteinte rénale intrinsèque pouvant justifier une biopsie.

Le taux plasmatique du calcitriol était dans la norme inférieure à 54 pmol/l (norme: 48–168 pmol/l), et ce malgré l'administration d'une dose de calcitriol au vu de la haute suspicion diagnostique. En effet, outre la substitution électrolytique, l'administration de vitamine D activée permet de contrebalancer l'effet du FGF23 et corriger l'hyperparathyroïdie. Nous constatons dès le jour suivant une quasi-résolution de la symptomatologie en

parallèle d'une correction de la calcémie et une multiplication par deux du taux sérique de phosphate permettant un retour à domicile après trois jours.

Question 4

Chez les personnes ayant présenté une hypophosphatémie sur supplémentation ferrique, quelle mesure est la plus adaptée?

- a) Densitométrie en cas de douleurs osseuses
- b) Substitution de phosphate au long cours
- c) Traitement par burosumab (anticorps anti-FGF23)
- d) Éviction de toute substitution ferrique
- e) Parathyroïdectomie

L'hyperparathyroïdisme conduit à une augmentation du turnover osseux qui, à terme, peut causer une ostéomalacie. Ce risque est d'autant plus important en cas d'administration répétées de fer et justifie la réalisation d'une densitométrie en cas de douleurs osseuses manifestes. L'hypophosphatémie induite par l'administration de carboxymaltose ferrique étant limitée dans le temps dans la majorité des cas (la persistance à six mois a été observée dans moins de 5% des cas [1]), il n'y a pas d'intérêt à poursuivre une substitution en phosphate au long cours. L'hyperparathyroïdisme secondaire n'est pas une indication à la parathyroïdectomie. Bien qu'il existe depuis peu un traitement ciblant le FGF23, le burosumab, son usage est réservé à l'hypophosphatémie liée au chromosome X. Une formulation de fer différente du carboxymaltose ferrique permet de limiter le risque de récurrence de l'hypophosphatémie.

Un contact est réalisé avec le médecin traitant de la patiente afin d'assurer un suivi clinico-biologique en ambulatoire et le rendre attentif au risque d'ostéomalacie dans le contexte de l'exposition chronique aux perfusions de fer. Cette dernière rentre finalement à domicile avec une substitution de calcitriol qui a été arrêtée après une semaine suite à la normalisation de son laboratoire.

Question 5

Quels symptômes doivent faire évoquer une hypophosphatémie post substitution ferrique?

- a) Fatigue/Asthénie
- b) Douleurs osseuses et musculaires diffuses
- c) Faiblesse musculaire
- d) Fractures osseuses
- e) Toutes ces réponses

L'ensemble de ces réponses est correct. Les symptômes de l'hypophosphatémie peuvent être vagues et certains sont communs à l'anémie ferriprive, comme la fatigue par exemple. L'utilisation largement répandue du carboxymaltose ferrique, le caractère peu spécifique de

Quel est votre diagnostic?

Tableau 2: Préparations de fer parentéral disponibles en Suisse [6]

Préparation	% d'hypophosphatémie	Perfusion maximale en une dose	Durée d'administration (dose maximale)	% d'hypersensibilité	Prix public (1g) CHF
Carboxymaltose ferrique (Ferinject®)	50,8–74%	1 g	15 min	<1%	338,40
Fer isomaltoside (Monofer®)	<1%	20 mg de fer/kg	≤1 g: 15 min >1 g: 30 min	<1%	324,80
Fer saccharose (Venofer®)	<1%	500 mg	3h30	<1%	226,10

la symptomatologie de l'hypophosphatémie, ainsi que la fréquence élevée de l'hypophosphatémie induite comparativement aux autres formulations de fer injectable avec des formes sévères dans près de 10% des cas [4], justifient l'importance d'une meilleure vigilance clinique des médecins de premier recours à cet effet secondaire souvent sous-diagnostiqué.

Les auteurs d'une revue de littérature récente [1] préconisent de garder une suspicion clinique élevée sans recommander de dosage systématique, ce qui entraînerait des diagnostics aux implications clinique et thérapeutique limitées, la majorité des hypophosphatémies étant modérée à légère et résolutive spontanément après plusieurs semaines. En revanche, ils recommandent un dosage du phosphate en cas de persistance ou de péjoration paradoxale de la fatigue, la présence de douleurs osseuses ou de faiblesse musculaire. Également, en cas de perfusions répétées de carboxymaltose ferrique, ces auteurs recommandent de mesurer la phosphatémie avant l'administration suivante et qu'en cas d'hypophosphatémie la substitution soit repoussée jusqu'à correction de l'hypophosphatémie et de changer la formulation du fer parentérale. À titre indicatif, dans une métaanalyse récente ayant recensé 77 cas d'hypophosphatémie induite par le carboxymaltose ferrique, la majorité (58%) des patientes et patients avaient reçus plusieurs administrations avec une dose moyenne cumulée en fer de 7 g et avaient une hypophosphatémie sévère (le nadir moyen était de 0,36 mmol/l). La durée moyenne de l'hypophosphatémie était de 31 semaines [5].

Question 6

Quel facteur n'est pas associé à un risque augmenté de développer une hypophosphatémie sur substitution en fer?

- Sidéropénie chroniquement substituée
- Insuffisance rénale chronique
- Formulations de la substitution en fer
- Déficience en vitamine D
- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les patientes et patients souffrant de perte sanguine nécessitant de multiples apports de

fer parentérale sont plus à risque d'hypophosphatémie et de ses complications, en lien avec une surexpression du FGF23. La formulation de la substitution en fer a aussi son importance, le carboxymaltose ferrique étant particulièrement associé à l'hypophosphatémie sans que le mécanisme soit encore élucidé (tab. 2) [5].

Le déficit en vitamine D avec l'hyperparathyroïdie secondaire associée est également évoquée comme un facteur de risque d'hypophosphatémie. Les personnes souffrant de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont également à risque en raison de la malabsorption et d'une tolérance moindre à la substitution per os. L'insuffisance rénale chronique est au contraire un facteur protecteur car elle limite l'excrétion urinaire de phosphate.

Réponses

Question 1: c. Question 2: e. Question 3: c. Question 4: a. Question 5: e. Question 6: b.

Correspondance

Nathanaël Favre
Service de médecine interne
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)
Rue du Bugnon 46
CH-1005 Lausanne
nathanael.favre[at]chuv.ch

Ethics Statement

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Conflict of Interest Statement

Les auteures et auteurs ont déclaré ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- Schaefer B, Tobiasch M, Wagner S, Glodny B, Tilg H, Wolf M, et al. Hypophosphatemia after intravenous iron therapy: Comprehensive review of clinical findings and recommendations for management. *Bone*. 2022;154:116202.
- David V, Martin A, Isakova T, Spaulding C, Qi L, Ramirez V, et al. Inflammation and functional iron deficiency regulate fibroblast growth factor 23 production. *Kidney Int*. 2016;89(1):135–46.
- Edmonston D, Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(1):7–19.
- Wolf M, Rubin J, Achebe M, Econs MJ, Peacock M, Imel EA et al. Effects of Iron isomaltoside vs ferric carboxymaltose on hypophosphatemia in iron-deficiency anemia: two randomized clinical trials. *JAMA*. 2020;323(5):432–43.
- Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, Tilg H, Kennedy NA, Wolf M, et al. Hypophosphatemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside—a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(5):2256–73.
- Schaefer B, Meindl E, Wagner S, Tilg H, Zoller H. Intravenous iron supplementation therapy. *Mol Aspects Med*. 2020;75:100862.

boxymaltose on hypophosphatemia in iron-deficiency anemia: two randomized clinical trials. *JAMA*. 2020;323(5):432–43.

5 Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, Tilg H, Kennedy NA, Wolf M, et al. Hypophosphatemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside—a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(5):2256–73.

6 Schaefer B, Meindl E, Wagner S, Tilg H, Zoller H. Intravenous iron supplementation therapy. *Mol Aspects Med*. 2020;75:100862.



Nathanaël Favre, médecin diplômé
Service de médecine interne,
Hôpital Riviera Chablais, Rennaz



Jules Klay, médecin diplômé
Centre universitaire de médecine
générale et santé publique, Lausanne