

Quand les ions se détraquent

État de mal épileptique d'origine indéterminée

Fabienne Umbricht^a, médecin diplômée; Dr méd. Katarzyna Szajek^a; Prof. Dr méd. Thomas Fehr^{a,b}^a Département für Innere Medizin, Kantonsspital Graubünden, Chur; ^b Universität Zürich, Zürich

Description du cas

Une patiente septuagénaire nous a été adressée pour une suspicion d'évènement cérébrovasculaire avec aphasie. Il s'agissait d'une patiente multimorbide, avec des antécédents connus de démence vasculaire modérée, de néoplasies pulmonaires (adénocarcinome de la lingua basale, ayant fait l'objet d'une microablation quelques mois auparavant; carcinome épidermoïde, réséqué plusieurs années auparavant) et d'artériopathie généralisée. De façon concordante, l'imagerie cérébrale réalisée à l'admission a montré une sténose carotidienne ainsi qu'une atrophie cérébrale, mais aucune explication à l'évènement aigu n'a pu être trouvée. Devant une situation globalement incertaine, il a été initialement supposé qu'il s'agissait le plus vraisemblablement d'une hypoperfusion cérébrale généralisée transitoire dans le cadre de sténoses des vaisseaux irriguant le cerveau, combinée à une anémie (dans le cadre d'angiodysplasies gastriques connues et d'une perte de sang chronique).

Dix jours après l'admission, une crise d'épilepsie d'abord focale (bras droit) et secondairement généralisée est survenue, aboutissant à un état de mal épileptique non convulsif. Un traitement d'urgence par clonazépam, lévétiracetam et lacosamide a été entrepris avec succès.

Question 1

Quel examen n'est *pas* indiqué dans la phase aiguë de l'état de mal épileptique?

- a) Mesure de la glycémie
- b) Détermination de la créatine kinase
- c) Mesure de la créatinine
- d) Tomodensitométrie de la tête
- e) Détermination des électrolytes

Un dosage de la glycémie devrait être effectué dans le cadre de tout évènement neurologique inexpliqué. Un trouble métabolique tel qu'une hypoglycémie peut être le déclencheur d'une crise d'épilepsie. Chez notre patiente, la glycémie était de 12,8 mmol/l (norme: 3,89–5,83 mmol/l).

La créatine kinase est une enzyme qui augmente en raison de l'élévation du tonus musculaire lors d'une crise d'épilepsie généralisée. Toutefois, cette augmentation n'intervient que 24–48 heures après l'évènement, raison pour laquelle son dosage n'est pas pertinent pendant la phase aiguë.

Une urémie peut aussi être à l'origine d'une crise d'épilepsie symptomatique. Dans notre cas, la créatinine était de 44 µmol/l (norme: 45–84 µmol/l) et il n'y avait donc pas d'urémie.

Un nouvel examen d'imagerie cérébrale à la recherche d'une hémorragie intracrânienne ou d'une ischémie en cours de délimitation fait partie des examens aigus, car une modification structurelle peut également être épileptogène. La tomodensitométrie n'a pas révélé de nouvelles anomalies.

La détermination des électrolytes est un élément essentiel du diagnostic différentiel. Notre patiente présentait un trouble électrolytique combiné sévère. Le potassium était de 2,7 mmol/l (norme: 3,4–4,5 mmol/l), le sodium de 153 mmol/l (norme: 136–146 mmol/l) et le calcium ionisé (à pH 7,4) de 0,83 mmol/l (norme: 1,15–1,29 mmol/l). En outre, il y avait une hypomagnésémie sévère de 0,12 mmol/l (norme: 0,7–0,95 mmol/l) ainsi qu'une hypophosphatémie de 0,51 mmol/l (norme: 0,81–1,45 mmol/l). Les électrolytes ont été mesurés rétrospectivement à partir des prélèvements

sanguins des jours précédents. Les déséquilibres électrolytiques étaient déjà présents à ce moment-là.

Les facteurs déclencheurs possibles d'une crise d'épilepsie décrits sont l'hypernatrémie, l'hypocalcémie et l'hypomagnésémie. Le potassium, le calcium, le magnésium et le phosphate ont été substitués par voie intraveineuse.

Question 2

Quel élément anamnestique est d'importance secondaire s'agissant des causes potentielles du trouble électrolytique combiné?

- a) Diarrhée
- b) Alimentation
- c) Consommation d'alcool
- d) Lavements à usage unique
- e) Anamnèse médicamenteuse

L'absorption intestinale des électrolytes (magnésium, calcium, phosphate) est un pilier central de l'homéostasie électrolytique. Avant son admission à l'hôpital, notre patiente a été victime d'un épisode de diarrhée combiné à une privation alimentaire de plusieurs jours. Cela pourrait avoir entraîné, après la reprise de l'alimentation à l'hôpital, un syndrome de renutrition inappropriée en tant que composante du trouble électrolytique, en particulier de l'hypophosphatémie et de l'hypokaliémie. La perte de potassium et de liquide hypotonique peut entraîner une hypokaliémie et une hypernatrémie hypovolémique (manque d'eau libre) en cas de diarrhée.

La consommation chronique d'alcool et la malnutrition contribuent à une absorption intestinale réduite des électrolytes, les deux

étant présents chez notre patiente. Une carence en vitamine D supplémentaire aggrave l'hypocalcémie, l'hypomagnésémie et l'hypophosphatémie.

Les lavements à usage unique sont à base de phosphate de sodium et peuvent favoriser une hyperphosphatémie, ce qui n'était pas le cas chez notre patiente.

Divers médicaments peuvent interférer avec l'équilibre électrolytique. Le pantoprazole, qui figurait sur la liste des médicaments de la patiente, perturbe l'absorption intestinale du magnésium d'une manière qui n'a pas encore été définitivement établie. Notre patiente prenait aussi du torasémide et un thiazide. Aussi bien les diurétiques de l'anse que les thiazides favorisent la perte rénale de sodium et de potassium. Toutefois, à la différence des diurétiques de l'anse, les thiazides favorisent la réabsorption du calcium. En outre, en raison de l'anémie ferriprive dans le cadre d'angiodysplasies gastriques, la patiente avait reçu 1000 mg de Ferinject® (carboxymaltose ferrique) respectivement six et un jour avant la crise d'épilepsie. Celui-ci peut provoquer une hypophosphatémie en augmentant le facteur de croissance des fibroblastes 23 («fibroblast growth factor-23» [FGF-23]) [1].

Question 3

Quel autre médicament ne doit *pas* continuer à être administré?

- a) Dragées de chlorure de potassium
- b) Suppléments de calcium
- c) Acide acétylsalicylique
- d) Statine
- e) Dénosumab

Avant son admission à l'hôpital, notre patiente avait déjà reçu des suppléments de potassium et de calcium, ce qui plaide en faveur d'un trouble électrolytique préexistant. Il n'y a aucune objection à poursuivre l'administration ou à passer à des préparations intraveineuses.

L'acide acétylsalicylique et les statines peuvent être poursuivis. Les troubles électrolytiques ne sont pas influencés par les deux médicaments.

Le dénosumab est un inhibiteur du RANK-ligand (RANK: «receptor activator of nuclear factor- κ B») utilisé dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Notre patiente recevait du dénosumab tous les six mois depuis plusieurs années pour une ostéoporose connue. Le dénosumab se lie à la fois au calcium et au phosphate dans les os et aggrave l'hypocalcémie et l'hypophosphatémie. Il ne devrait plus être administré dans cette situation aiguë.

Question 4

Comment distinguer une perte d'électrolytes rénale d'une perte extrarénale?

- a) Anamnèse exclusivement
- b) Mesure de la concentration urinaire et sérique et calcul de l'excrétion fractionnelle
- c) Mesure de la concentration absolue dans l'urine
- d) Mesure des valeurs absolues dans les selles
- e) Mesure de la concentration urinaire et fécale et calcul de l'excrétion fractionnelle

L'anamnèse n'est d'aucune aide à cet égard. Pour le sodium, l'excrétion fractionnelle peut être calculée en mesurant la concentration sérique et urinaire de sodium. Cela permet de distinguer une étiologie prérénale d'une étiologie intrarénale de la détérioration de la fonction rénale, à condition que des diurétiques ne soient pas administrés en même temps.

L'excrétion fractionnelle peut en principe être calculée pour tous les autres électrolytes. Les valeurs absolues dans l'urine et dans les selles ne sont pas utilisables à cet effet. De même, la mesure des concentrations dans l'urine par rapport à celles dans les selles n'est pas utile.

L'excrétion fractionnelle de magnésium était de 2%. Une fraction <3% est en faveur d'une cause extrarénale, par exemple une perte gastro-intestinale en cas de traitement par inhibiteur de la pompe à protons ou de diarrhée. L'excrétion fractionnelle de phosphate était de 436% (en cas d'hypophosphatémie: norme <5%). Contrairement au magnésium, il y avait chez notre patiente une perte rénale de phosphate importante.

Question 5

Quelle est l'hormone phosphaturique la plus puissante connue à ce jour?

- a) Parathormone (PTH)
- b) Thyroïdostimuline (TSH)
- c) FGF-23
- d) Calcitonine
- e) Hormone antidiurétique (ADH)

La PTH a un effet phosphaturique en inhibant l'expression du cotransporteur sodium-phosphate de type 2a (NPT2a) dans le tubule proximal, ce qui réduit la réabsorption de phosphate. La PTH était initialement normale à 6,3 pmol/l (norme: 1,6–6,9 pmol/l) malgré l'hypocalcémie. Une déplétion en magnésium empêche l'augmentation physiologique de la PTH et provoque simultanément une résistance de la PTH au niveau de son récepteur. Il en résulte une hypoparathyroïdie fonctionnelle. Six jours après une correction intensive du magnésium par voie intraveineuse de 0,12 à 0,61 mmol/l (norme: 0,7–0,95 mmol/l), une

hausse adéquate de la PTH de 6,3 à 15,6 pmol/l a été observée. Le phosphate est resté faible malgré l'administration intraveineuse de magnésium et de phosphate.

La TSH n'a pas d'influence sur l'excrétion rénale de phosphate.

Le FGF-23 est l'hormone phosphaturique la plus puissante. L'expression des transporteurs NPT2a et -c est inhibée. Chez notre patiente, le FGF-23 était de 411,8 (norme: 23,2–95,4). La persistance d'un faible taux de phosphate sérique chez notre patiente était donc due à la fois à l'hyperparathyroïdie secondaire et au FGF-23 très élevé.

La calcitonine a un effet à la fois calcinurique et phosphaturique, mais son rôle est secondaire.

L'ADH n'a pas d'effet sur l'excrétion rénale de phosphate.

Discussion

En résumé, notre patiente présentait un état de mal épileptique non convulsif symptomatique dans le cadre d'un trouble électrolytique combiné sévère. De nombreux facteurs étiologiques ayant une influence sur les déséquilibres électrolytiques ont été abordés dans ce rapport de cas (malnutrition, diarrhée, médicaments, etc.). La régulation du phosphate et le rôle du FGF-23 sont rappelés plus en détail ci-après.

L'homéostasie du phosphate est principalement régulée dans trois organes (intestin grêle, rein, os) et par trois hormones (PTH, calcitriol, FGF-23) (fig. 1). L'excrétion rénale de phosphate est régulée dans le tubule proximal par le NPT2a et le NPT2c. La PTH inhibe l'expression du NPT2a et le FGF-23 celle du NPT2a et du NPT2c. La PTH et le FGF-23 ont donc tous deux un effet phosphaturique puissant. Le calcitriol est synthétisé dans les reins. La 25-OH-vitamine D3 est convertie en 1,25-(OH)₂-vitamine D3 via l'1 α -hydroxylase. L'1 α -hydroxylase est stimulée par la PTH et par un faible taux sérique de calcium et de phosphate. Le FGF-23, en revanche, inhibe l'1 α -hydroxylase. Le calcitriol, sous sa forme active, favorise l'absorption du phosphate dans l'intestin grêle et inhibe la PTH. Le calcitriol et la PTH stimulent la libération de FGF-23 à partir des ostéoblastes.

Dans le cas présent, nous avons trouvé un taux sérique de FGF-23 très élevé. Dans l'anamnèse personnelle, il y avait, outre un carcinome épidermoïde du poumon précédemment réséqué, un adénocarcinome de la lingua basale cytologiquement confirmé, qui avait été traité par microablation. La dernière tomodensitométrie du thorax remontait à environ un mois avant l'admission à l'hôpital. En plus d'un autre foyer suspect de malignité évoluant depuis des années dans le lobe supé-

Quel est votre diagnostic?

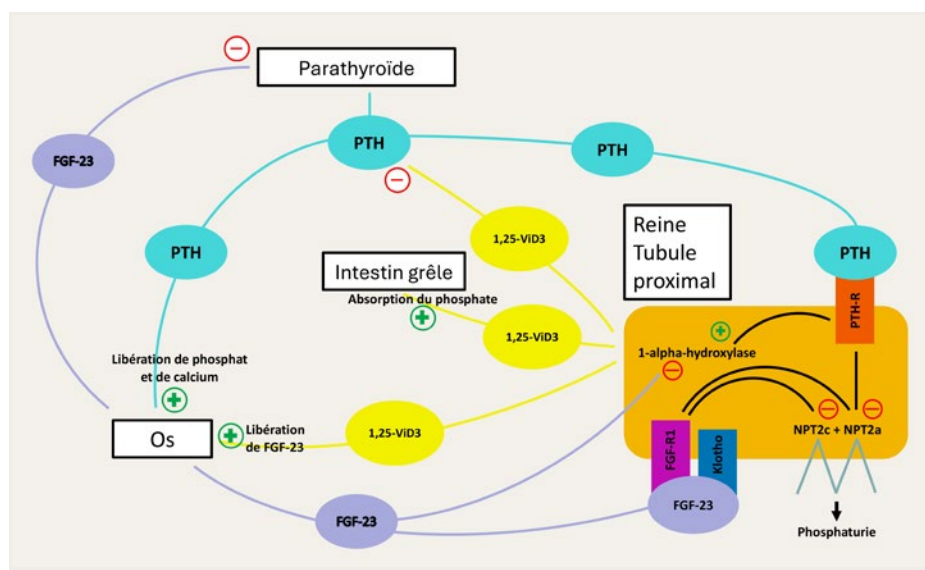


Figure 1: Aperçu de la régulation de l'équilibre du phosphate.

FGF-23: fibroblast growth factor-23; FGF-R1: fibroblast growth factor receptor 1; NPT2a/c: cotransporteur sodium-phosphate de type 2a/c; PTH: parathormone; PTH-R: récepteur de la parathormone; VitD3: vitamine D3.

rieur droit, un nouveau foyer rond a été décrit dans le lobe supérieur gauche. Une surproduction de FGF-23 survient le plus souvent dans un contexte paranéoplasique en cas de tumeurs mésenchymateuses (tumeurs bénignes des os et des parties molles) avec une ostéomalacie induite par la tumeur («ostéomalacie oncogénique»). Des troubles génétiques, comme par exemple le rachitisme / la ostéomalacie hypophosphatémique autosomique dominant(e) ou autosomique récessif(-ve) ou le rachitisme / la ostéomalacie hypophosphatémique lié(e) à l'X, sont plus rarement à l'origine d'un excès de FGF-23, et ce déjà à un jeune âge [2]. Par ailleurs, il y a une augmentation du FGF-23 en cas d'insuffisance rénale chronique progressive.

Une production excessive de FGF-23 par des carcinomes est extrêmement rare. Dans la littérature, seuls quelques cas isolés ont été décrits (par ex. carcinome de la prostate [3–5], myélome multiple [6], cancer bronchique à petites cellules [6–10], adénocarcinome du côlon [11], cancer du sein [12]), pour lesquels une ostéomalacie oncogénique a été postulée, mais dans lesquels le FGF-23 n'a été détecté sérologiquement que dans quelques cas et confirmé par immunohistochimie dans le tissu tumoral dans deux cas seulement.

Dans notre cas, nous avons privilégié l'hypothèse d'une genèse paranéoplasique dans le cadre d'une néoplasie pulmonaire toujours active, ce qui est étayé par le taux sérologique très élevé de FGF-23. Une mise en évidence de l'expression du FGF-23 directement dans les tissus n'était malheureusement plus possible chez notre patiente qui est décédée par la suite et n'a pas été autopsiée.

Il est probable que l'expression du FGF-23 soit sous-diagnostiquée dans les carcinomes, car le phosphate est plutôt rarement dosé et l'ostéomalacie oncogénique n'est pas très connue. Une éventuelle hypophosphatémie paranéoplasique se normalise rapidement en cas de traitement antitumoral spécifique efficace.

Nous recommandons, en cas d'hypophosphatémie réfractaire au traitement et de carence en vitamine D3, de penser à un pathomécanisme médié par le FGF-23 et, le cas échéant, de procéder à un dosage sérologique du FGF-23. Ceci est d'autant plus pertinent qu'il existe désormais un anticorps monoclonal humanisé, le burosumab, qui est dirigé contre le FGF-23. Celui-ci est autorisé en Suisse pour le traitement du rachitisme / de l'ostéomalacie hypophosphatémique lié(e) à l'X. Il existe des données indiquant que les personnes souffrant de rachitisme/d'ostéomalacie induit(e) par des tumeurs pourraient également bénéficier d'un traitement par cet anticorps [13].

Réponses

Question 1: b. Question 2: d. Question 3: e. Question 4: b. Question 5: c.

Correspondance

Fabienne Umbricht
Institut für Hausarztmedizin
Universitätsspital Zürich
Pestalozzistrasse 24
CH-8091 Zürich
fabienne.umbricht[at]usz.ch

Ethics Statement

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Conflict of Interest Statement

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

Author Contributions

F.U.: writing – original draft & editing; T.F. et K.S.: conceptualization, review & editing.

Références

- 1 Lecoq AL, Dong C, Carbonnel F, Becquemont L. Hypophosphatémie et fer injectable: à propos d'un cas et revue de la littérature [Hypophosphatemia following the administration of intravenous iron formulations: A case report and literature review]. *Thérapie*. 2021;76(6):705–14.
- 2 Gohil A, Imel EA. FGF23 and Associated Disorders of Phosphate Wasting. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2019 Sep;17(1):17–34.
- 3 Reese DM, Rosen PJ. Oncogenic osteomalacia associated with prostate cancer. *J Urol*. 1997 Sep;158(3 Pt 1):887.
- 4 Nakahama H, Nakanishi T, Uno H, Takaoka T, Tajiri N, Uyama O, et al. Prostate cancer-induced oncogenic hypophosphatemic osteomalacia. *Urol Int*. 1995;55(1):38–40.
- 5 Bouraima F, Sapin V, Kahouadji S, Pickering ME, Pereira B, Bouvier D, et al. Tumor-Induced Osteomalacia in Patients With Malignancy: A Meta-analysis and Systematic Review of Case Reports. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Oct 18;108(11):3031–40.
- 6 Narvaez J, Domingo-Domenech E, Narvaez JA, Nolla JM, Valverde J. Acquired hypophosphatemic osteomalacia associated with multiple myeloma. *Joint Bone Spine*. 2005 Oct;72(5):424–6.
- 7 Laroche M, Arlet P, Ader JL, Durand D, Arlet J, Mazieres B. Phosphate diabetes associated with bone metastases of oat cell lung cancer. *J Rheumatol*. 1991 Jan;18(1):106–9.
- 8 Banks J, Penney MD, Anderson EG. Tumour induced hypophosphataemia associated with small cell carcinoma of the bronchus. *Thorax*. 1987 Nov;42(11):909–10.
- 9 Taylor HC, Fallon MD, Velasco ME. Oncogenic osteomalacia and inappropriate antidiuretic hormone secretion due to oat-cell carcinoma. *Ann Intern Med*. 1984 Dec;101(6):786–8.
- 10 Sauder A, Wiernek S, Dai X, Pereira R, Yudd M, Patel C, et al. FGF23-Associated Tumor-Induced Osteomalacia in a Patient With Small Cell Carcinoma: A Case Report and Regulatory Mechanism Study. *Int J Surg Pathol*. 2016 Apr;24(2):116–20.
- 11 Leaf DE, Pereira RC, Bazari H, Jüppner H. Oncogenic osteomalacia due to FGF23-expressing colon adenocarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Mar;98(3):887–91.
- 12 Abramson M, Glezerman IG, Srinivasan M, Ross R, Flombaum C, Gutgarts V. Hypophosphatemia and FGF23 tumor-induced osteomalacia in two cases of metastatic breast cancer. *Clin Nephrol*. 2021 Feb;95(2):104–11.
- 13 Jan de Beur SM, Miller PD, Weber TJ, Peacock M, Insogna K, Kumar R, et al. Burosumab for the Treatment of Tumor-Induced Osteomalacia. *J Bone Miner Res*. 2021 Apr;36(4):627–35.



Fabienne Umbricht,
médecin diplômée
Allgemeine Innere Medizin,
Kantonsspital Graubünden, Chur