



HAL
open science

Intérêt de la recherche d'une hypophosphorémie au cours du sepsis

Maël Padelli

► **To cite this version:**

Maël Padelli. Intérêt de la recherche d'une hypophosphorémie au cours du sepsis. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01518869

HAL Id: dumas-01518869

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01518869>

Submitted on 5 May 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

**UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE
FACULTE DE MEDECINE DE BREST**

Année 2017

N°

**THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT**

Par

Monsieur PADELLI Maël

Né le 10 avril 1985 à Vannes

Présentée et soutenue publiquement le 4 avril 2017

**INTERET DE LA RECHERCHE D'UNE
HYPOPHOSPHOREMIE AU COURS DU SEPSIS**

Président : Monsieur le Professeur Jean-Luc CARRE

Membres du Jury : Madame le Professeur Cécile AUBRON

Monsieur le Professeur Jean-Marie BARD

Madame le Docteur Geneviève HERY-ARNAUD

Monsieur le Docteur Cyril LEVEN

UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE
FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES DE LA SANTE DE BREST

DOYENS HONORAIRES

Professeur H. FLOCH
Professeur G. LE MENN (†)
Professeur B. SENECAIL
Professeur J. M. BOLES
Professeur Y. BIZAIS (†)
Professeur M. DE BRAEKELEER (†)

DOYEN

Professeur C. BERTHOU

PROFESSEURS EMERITES

CENAC Arnaud	Médecine interne
LEHN Pierre	Biologie cellulaire
YOUINOU Pierre	Immunologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES EN SURNOMBRE

MOTTIER Dominique	Thérapeutique
RICHE Christian	Pharmacologie fondamentale
LEFEVRE Christian	Anatomie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS CLASSE EXCEPTIONNELLE

BOLES Jean-Michel	Réanimation médicale
COCHENER-LAMARD Béatrice	Ophthalmologie
DEWITTE Jean-Dominique	Médecine et santé au travail
FEREC Claude	Génétique
GILARD Martine	Cardiologie
JOUQUAN Jean	Médecine interne
OZIER Yves	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
ROBASZKIEWICZ Michel	Gastroentérologie hépatologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS 1^{ERE} CLASSE

BAIL Jean-Pierre	Chirurgie digestive
BERTHOU Christian	Hématologie
BLONDEL Marc	Biologie cellulaire
BRESSOLLETTE Luc	Médecine vasculaire
DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc	Pédiatrie
DELARUE Jacques	Nutrition
DUBRANA Frédéric	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FENOLL Bertrand	Chirurgie infantile
FOURNIER Georges	Urologie
GENTRIC Armelle	Gériatrie et biologie du vieillissement
GOUNY Pierre	Chirurgie vasculaire
HU Weiguo	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
KERLAN Véronique	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
LACUT Karine	Thérapeutique
LEROYER Christophe	Pneumologie
LE MEUR Yannick	Néphrologie
LE NEN Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LOZAC'H Patrick	Chirurgie digestive
MANSOURATI Jacques	Cardiologie
MARIANOWSKI Rémi	Oto-rhino laryngologie
MERVIEL Philippe	Gynécologie médicale – option gynécologie obs.
MISERY Laurent	Dermatologie vénérologie
NEVEZ Gilles	Parasitologie mycologie
NONENT Michel	Radiologie et imagerie médicale
PAYAN Christopher	Bactériologie virologie hygiène
REMY-NERIS Olivier	Médecine physique et réadaptation
SALAUN Pierre-Yves	Biophysique et médecine nucléaire
SARAUX Alain	Rhumatologie
SIZUN Jacques	Pédiatrie
STINDEL Éric	Biostat., informatique méd. et tech de communication
TIMSIT Serge	Neurologie
VALERI Antoine	Urologie
WALTER Michel	Psychiatrie adultes

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS 2^{EME} CLASSE

ANSART Séverine	Maladies infectieuses, maladies tropicales
AUBRON Cécile	Réanimation médecine d'urgence
BEN SALEM Douraied	Radiologie et imagerie médicale
BERNARD-MARCORELLES Pascale	Anatomie et cytologie pathologiques
BEZON Eric	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOTBOL Michel	Psychiatrie infantile
BROCHARD Sylvain	Médecine physique et réadaptation
CARRE Jean-Luc	Biochimie et biologie moléculaire
COUTURAUD Francis	Pneumologie
DAM HIEU Phong	Neurochirurgie
DELLUC Aurélien	Médecine interne
DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie	Rhumatologie
GIROUX-METGES Marie-Agnès	Physiologie
HUET Olivier	Anesthésiologie réanimation chirurgicale méd. urgences
LIPPERT Eric	Hématologie
LE MARECHAL Cédric	Génétique
L'HER Erwan	Réanimation médicale
MONTIER Tristan	Biologie cellulaire
NOUSBAUM Jean-Baptiste	Gastroentérologie hépatologie
PRADIER Olivier	Cancérologie radiothérapie
RENAUDINEAU Yves	Immunologie
SEIZEUR Romuald	Anatomie neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

LE RESTE Jean-Yves	Médecine générale
LE FLOC'H Bernard	Médecine générale

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE ASSOCIES A MI-TEMPS

BARRAINE Pierre	Médecine générale
------------------------	-------------------

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - LRU

BORDRON Anne

Biochimie et biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS HORS CLASSE

PERSON Hervé

Anatomie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS 1ERE CLASSE

ABGRAL Ronan

Biophysique et médecine nucléaire

CORNEC Divi

Rhumatologie

DE VRIES Philine

Chirurgie infantile

DOUET-GUILBERT Nathalie

Génétique

HERY-ARNAUD Geneviève

Bactériologie virologie hygiène

HILLION Sophie

Immunologie

JAMIN Christophe

Immunologie

LE BERRE Rozenn

Maladies infectieuses maladies tropicales

LE GAC Gérald

Génétique

LE ROUX Pierre-Yves

Biophysique et médecine nucléaire

LODDE Brice

Médecine et santé au travail

MIALON Philippe

Physiologie

MOREL Frédéric

Méd. et biologie du développement et de la reproduction

PLEE-GAUTIER Emmanuelle

Biochimie et biologie moléculaire

QUERELLOU Solène

Biophysique et médecine nucléaire

VALLET Sophie

Bactériologie virologie hygiène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS 2EME CLASSE

LE GAL Solène

Parasitologie mycologie

LE VEN Florent

Cardiologie

PERRIN Aurore

Méd. et biologie du développement et de la reproduction

TALAGAS Matthieu

Cytologie et histologie

UGUEN Arnaud

Anatomie et cytologie pathologiques

MAITRES DE CONFERENCES MEDECINE GENERALE

NABBE Patrice

Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES MEDECINE GENERALE ASSOCIES DES UNIVERSITES A MI-TEMPS

BARAIS Marie	Médecine générale
CHIRON Benoît	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

BERNARD Delphine	Biochimie et biologie moléculaire
FAYAD Hadi	Génie informatique, automatique et traitement du signal
HAXAIRE Claudie	Sociologie démographie
KARCHER Brigitte	Psychologie clinique
LANCIEN Frédéric	Physiologie
LE CORRE Rozenn	Biologie cellulaire
MIGNEN Olivier	Physiologie
MORIN Vincent	Electronique et onformatique

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES A TEMPS COMPLET

MERCADIE Lolita	Rhumatologie
------------------------	--------------

AGREGES / CERTIFIES DU SECOND DEGRE

MONOT Alain	Français
RIOU Morgan	Anglais

Remerciements

À Monsieur le Professeur Jean-Luc Carré,

Je vous remercie de m'avoir fait confiance et de me faire l'honneur de présider ma soutenance de thèse.

À Madame le Professeur Cécile Aubron,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de thèse. Soyez assurée de l'expression de ma profonde gratitude.

À Monsieur le Professeur Jean-Marie Bard,

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

À Madame le Docteur Geneviève Hery-Arnaud,

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur Cyril Leven,

Je te remercie de m'avoir guidé tout au long de l'étude et de sa rédaction. Merci pour ta pédagogie, ton professionnalisme, ta bonne humeur envers et contre tout et tes bons mots à l'internat...

Aux biologistes du laboratoire de Biochimie et Pharmaco-Toxicologie du CHRU de Brest,

Merci à vous, Ahmed, Amélie, Emmanuelle, Hélène, Marie-Pierre et Mehdi pour votre enseignement quotidien de la biochimie, votre sympathie et pour tous les bons moments passés ensemble. Merci aussi à tous ceux qui sont à présent en retraite et qui profitent enfin de la vie.

À tous ceux avec qui j'ai travaillé au labo,

Merci à vous, Eliane et Vanessa pour votre aide précieuse dès qu'on est perdu. Merci à toi, Fabienne, pour tes connaissances et ta disponibilité. Merci à vous les techniciennes et techniciens du labo pour le temps que vous avez toujours pour moi et la bonne ambiance que vous créez.

À mes cointernes,

Merci d'avoir supporté mes blagues et de savoir si bien encaisser la défaite au baby.

À Siemens,

Merci pour la fiabilité très formatrice de vos automates.

À ma famille,

Merci maman pour ton soutien de chaque instant et depuis toujours.

Merci Michel pour ta patience et ton aide.

À ma belle famille,

Merci pour votre accueil et votre gentillesse.

À Nassima,

Merci d'être aussi formidable. Merci d'être tombée dans tous mes pièges pour te séduire.
Merci d'être toi.

À Assia,

Merci Sissi pour tes sourires et tes câlins. Tu es notre grand bonheur de tous les jours.

Table des matières

Table des illustrations.....	12
Liste des tableaux	13
Abréviations	14
1 Préambule.....	15
1.1 Introduction	15
1.2 Le Phosphore.....	16
1.2.1 Rappel : le métabolisme du phosphore.....	16
1.2.1.1 Généralités	16
1.2.1.2 Fonctions biologiques.....	17
1.2.1.3 Le métabolisme du phosphore.....	22
1.2.2 Le dosage du phosphore	25
1.2.2.1 Phosphorémie ou phosphatémie ?	25
1.2.2.2 Indications du dosage du phosphore sanguin	26
1.2.2.3 Méthode de dosage	28
1.2.3 L'hypophosphorémie.....	29
1.2.3.1 Mécanismes de l'hypophosphorémie	29
1.2.3.2 Conséquences cliniques de l'hypophosphorémie.....	32
1.2.3.3 Traitement de l'hypophosphorémie.....	34
1.3 Le sepsis	36
1.3.1 Définitions	36
1.3.1.1 SRIS.....	36
1.3.1.2 État infectieux.....	36
1.3.1.3 Sepsis.....	37
1.3.1.4 Sepsis sévère.....	37
1.3.1.5 Choc septique	37
1.3.2 Épidémiologie	38
1.3.2.1 Incidence du sepsis	38
1.3.2.2 Mortalité	38
1.3.2.3 Coût	38
1.3.2.4 Origine de l'infection	39

1.3.3	Physiopathologie du sepsis.....	39
1.3.3.1	Interaction hôte/pathogène, concepts d'immunité innée et d'immunité acquise ..	39
1.3.3.2	Notion d'immunoparalysie.....	40
1.3.3.3	Cytokines.....	40
1.3.3.4	Réponse métabolique et réponse neuro-hormonale.....	42
1.3.3.5	Aspects endothéliaux et coagulation	42
1.3.4	Principes de prise en charge	43
1.3.4.1	Précocité de la prise en charge	43
1.3.4.2	Documenter l'infection.....	43
1.3.4.3	Remplissage vasculaire	43
1.3.4.4	Oxygénothérapie	44
1.3.4.5	Antibiothérapie	44
1.3.4.6	Autres thérapeutiques	45
1.4	Hypophosphorémie et sepsis.....	45
1.4.1	Éléments en faveur de l'implication du sepsis dans le développement d'une hypophosphorémie	46
1.4.2	Éléments en faveur de l'implication de l'hypophosphorémie dans le développement du sepsis	46
1.4.2.1	Effet de l'hypophosphorémie sur l'immunité innée.....	47
1.4.2.2	Effet de la concentration en phosphore du milieu sur la bactérie : rôle du Pho régulon	48
2	Étude rétrospective au CHU de Brest	53
2.1	Introduction	53
2.2	Association entre hypophosphorémie et décès	54
2.3	Étude préliminaire.....	55
2.4	Détermination des paramètres de l'étude.....	57
2.4.1	Choix de la sous-population	57
2.4.2	Choix des facteurs de confusion.....	58
2.4.3	Choix d'une durée standardisée pour l'étude	59
2.4.4	Autres choix	59
2.4.4.1	Hémoculture	59
2.4.4.2	Infection clinique.....	59

2.4.4.3	Délais entre hémoculture et phosphorémie	60
2.5	Article	60
3	Conclusion.....	75
4	Bibliographie	76

Table des illustrations

Figure 1. Formules chimiques de l'ion phosphate monovalent et de l'ion phosphate bivalent.	17
Figure 2. Représentation d'un phospholipide et de son organisation au sein de la bicouche des membranes biologiques d'après Kochman et al.....	18
Figure 3. Formule chimique d'un brin d'ARN. Mise en évidence des liaisons phosphodiester qui structurent les acides nucléiques.	19
Figure 4. Formule chimique de l'adénosine triphosphate. Mise en évidence de la liaison anhydride phosphorique qui est à l'origine de la majorité des transferts énergétiques du vivant.	20
Figure 5. Schéma du métabolisme journalier du phosphore adapté d'Amanzadeh et Reilly ..	23
Figure 6. Variations nyctémérales de la phosphorémie chez le sujet sain et chez l'insuffisant rénal d'après Trivedi et al.....	24
Figure 7. Formule chimique de la complexation de phosphate par le Molybdate en phosphomolybdate qui sera dosé en UV/Visible pour déterminer la concentration en phosphate de la solution.	29
Figure 8. Présentation des mécanismes et des principales causes d'hypophosphorémie rencontrés en pratiques cliniques et plus particulièrement en services de soins intensifs adaptée de Geerse et al.	30
Figure 9. Représentation de l'activation et de l'inhibition du Pho regulon en fonction de la concentration environnementale en phosphore à la membrane bactérienne, d'après McGrath et al.	50
Figure 10. Diagramme de flux de l'étude préliminaire réalisée au CHU de Brest.	56
Figure 11. Variation de la phosphorémie chez un patient de néphrologie dialysé. Chaque nouvelle dialyse voit une diminution brutale de la phosphorémie.....	58

Liste des tableaux

Tableau 1. Diagnostics principaux évoqués à l'issue du bilan phosphocalcique et variations du bilan phosphocalcique qui les caractérisent.	28
Tableau 2. Liste des symptômes pouvant être causés par une hypophosphorémie d'après Geerse et al. (28).	33

Abréviations

2,3-BPG : Acide 2,3-bisphosphoglycérique

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique messenger

ARNmi : Micro acide ribonucléique

ARNr : Acide ribonucléique ribosomique

ARNsi : Petit acide ribonucléique interférent

ARNt : Acide ribonucléique de transfert

ATP : Adénosine triphosphate

CD : Marqueur de différenciation

CHRU : Centre hospitalier régional et universitaire

FGF23 : Facteur 23 de croissance du fibroblaste

GTP : Guanosine triphosphate

IL : Interleukine

NF- κ B : Facteur nucléaire kappa-B

NPT : Canal ionique cotransporteur sodium-phosphate

NYHA : New York Heart Association

PAM : Pression artérielle moyenne

Pho régulon : Régulon phosphate

PTH : Hormone parathyroïdienne

RCPG : Récepteur couplé aux protéines G

SAPS II : Score de gravité simplifié 2

SRIS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique

TLR : Récepteur de type Toll

TNF : Facteur de nécrose tumorale

UV : ultra-violet

1 Préambule

1.1 Introduction

Le phosphore est un élément indispensable à tous les organismes vivants. Il est impliqué dans la vie de la cellule tant au niveau structural (acides nucléiques, phospholipides membranaires...), que fonctionnel (métabolisme énergétique, communication intracellulaire...). Malgré l'importance de son rôle cellulaire, le phosphore sanguin est aujourd'hui un paramètre qui suscite peu l'intérêt des cliniciens et des biologistes.

La phosphorémie est fréquemment dosée en routine. Le laboratoire de Biochimie du CHRU de Brest réalise environ 85000 dosages du phosphore sanguin par an. Mais son dosage s'intègre dans la très grande majorité des cas dans l'étude du bilan phospho-calcique. C'est alors bien moins la phosphorémie à laquelle on s'intéresse, qu'aux mouvements de calcium et au métabolisme osseux.

Compte tenu du manque d'études démontrant l'intérêt du dosage du phosphore et l'intérêt de la prise en charge de l'hypophosphorémie, les pratiques cliniques sont très hétérogènes. Certains services ne recherchent pas d'hypophosphorémie ni n'en supplémentent. D'autres en auront une approche occasionnelle. D'autres encore peuvent supplémenter avant même que l'hypophosphorémie ne survienne (avant une nutrition parentérale ou une mise sous ventilation mécanique par exemple).

Or, plusieurs études révèlent que l'hypophosphorémie pourrait avoir des conséquences cliniques à considérer, en particulier dans les services de soins intensifs. L'hypophosphorémie aurait un impact sur le métabolisme énergétique qui s'accompagnerait d'une diminution de la contractilité cardiaque (1–3) et diaphragmatique (4–6). Dans le sepsis, l'hypophosphorémie est associée à 60% des infections (7) et pourrait entraîner une dysfonction leucocytaire (8,9). Des modèles animaux suggèrent qu'une supplémentation adaptée en phosphore pourrait diminuer la mortalité lors du sepsis (10), voire prévenir la survenue d'infections (8).

Les études s'intéressant aux conséquences de l'hypophosphorémie chez l'homme sont peu nombreuses et souffrent d'un niveau de preuve faible, par manque d'effectif ou du fait de leur méthodologie. A l'heure actuelle, aucun essai thérapeutique n'a encore été entrepris concernant l'intérêt de la supplémentation en phosphore chez l'homme. Un approfondissement des connaissances sur l'hypophosphorémie et ses effets pourrait permettre, dans les services de soins, d'établir une prise en charge de l'hypophosphorémie documentée et homogène.

Ce travail de thèse s'inscrit dans la volonté d'étudier l'association entre hypophosphorémie et décès dans le sepsis, avec rigueur et en cherchant à minimiser autant que possible les biais méthodologiques, malgré les contraintes inhérentes au caractère rétrospectif de l'étude.

1.2 Le Phosphore

1.2.1 Rappel : le métabolisme du phosphore

1.2.1.1 Généralités

Le mot phosphore vient du grec « phosphoros » qui signifie « le porteur de lumière ». En effet, dans l'obscurité, la poudre de phosphore est phosphorescente : elle continue à émettre de la lumière après avoir été éclairée.

Le phosphore est un élément de la classification périodique des éléments. Il possède 15 protons et fait partie de la série chimique des « non-métaux », comme la plupart des éléments qui composent le vivant : hydrogène, oxygène, carbone et azote.

C'est un élément indispensable à la vie, présent dans la totalité des organismes vivants (11). Il est ainsi retrouvé en abondance dans l'alimentation. De par son implication dans le métabolisme énergétique, le phosphore est particulièrement concentré au niveau musculaire. Les viandes et poissons sont des aliments riches en phosphore comme les laitages, les noix et le soja.

En solution, le phosphore se lie à 4 atomes d'oxygène pour former l'ion phosphate. L'ion phosphate constitue l'anion principal des fluides intracellulaires. Il est présent dans

l'organisme à 80 % sous la forme bivalente (HPO_4^{2-}) et à 20 % sous la forme monovalente (H_2PO_4^-) (figure 1).

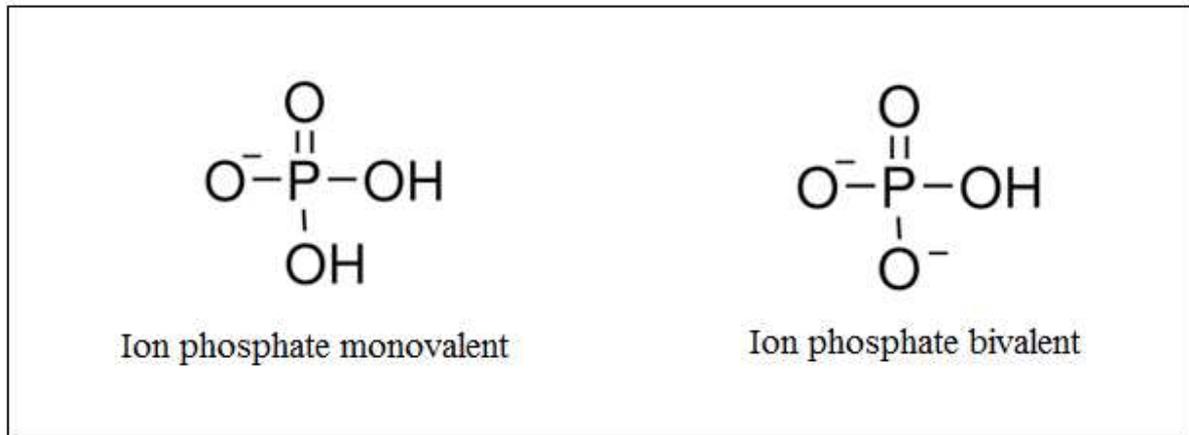


Figure 1. Formules chimiques de l'ion phosphate monovalent et de l'ion phosphate bivalent.

1.2.1.2 Fonctions biologiques

Le phosphore entre dans la composition de nombreuses molécules du vivant assurant des fonctions biologiques variées, tant structurales que fonctionnelles.

a) L'os

L'os contient 85% du phosphore du corps soit environ 600g. C'est ainsi la réserve principale en phosphore de l'organisme qui peut être mobilisée en fonction des besoins par le système hormonal.

La matrice extra-cellulaire de l'os comporte une partie organique et une partie minérale. La partie organique est constituée principalement de fibres de collagène de type 1 et de protéines non collagéniques. La partie minérale est constituée de cristaux d'hydroxyapatite. L'hydroxyapatite, de formule $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$, est une espèce minérale de la famille des phosphates qui assure la solidité et la rigidité du tissu osseux. C'est sous cette forme que la majorité du phosphore de l'organisme se trouve stockée. Au gré du remodelage osseux et de l'influence hormonale, le phosphore peut être relargué dans la circulation sanguine ou métabolisé dans le tissu osseux sous forme d'hydroxyapatite.

b) Les membranes biologiques

Le phosphore est un constituant majeur des membranes biologiques qui sont des doubles couches phospholipidiques dans lesquelles s'insèrent de manière asymétrique et inhomogène d'autres structures comme des protéines. Les membranes sont constituées de 40% de lipides, 52% de protéines et de 8 % de glucides. Les lipides sont variés mais l'on rencontre principalement des phospholipides, des glycolipides et du cholestérol.

Les phospholipides membranaires possèdent une tête polaire hydrophile constituée par un groupement phosphate parfois associé à divers alcools. Cette tête hydrophile est orientée vers l'extérieur de la membrane, au contact de milieux aqueux. L'extrémité orientée vers l'intérieur de la membrane est une queue hydrophobe faite de chaînes d'acides gras saturées ou insaturées (Figure 2). Ce sont les interactions de faible intensité (interactions de Van der Waals) entre les phospholipides côte à côte qui permettent toute sa mobilité et sa plasticité aux membranes des cellules et organites.

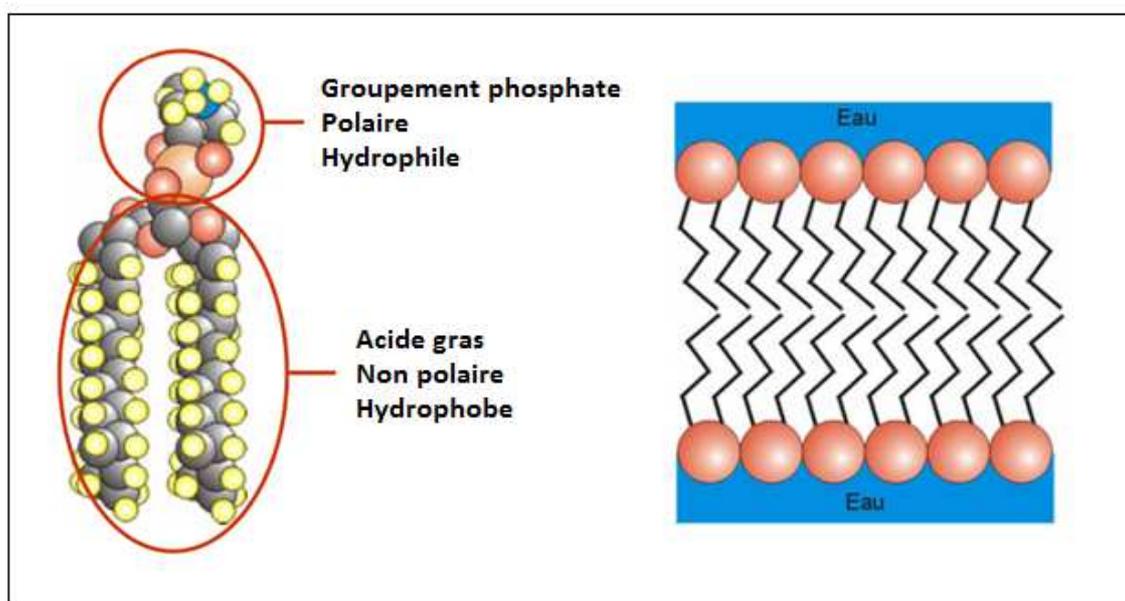


Figure 2. Représentation d'un phospholipide et de son organisation au sein de la bicouche des membranes biologiques d'après Kochman et al. (12).

c) Les acides nucléiques

Les acides nucléiques jouent un rôle fondamental dans le vivant. L'acide désoxyribonucléique (ADN) est le support de l'information génétique. Les acides ribonucléiques (ARN) ont des rôles variés :

- Les ARN messagers (ARNm) servent de matrice pour la synthèse des protéines.
- Les ARN ribosomiques (ARNr) entrent dans la composition des ribosomes.
- Les ARN de transfert (ARNt) portent les acides aminés et permettent leur incorporation dans les protéines.
- Les ARN interférents (ARNsi, ARNmi) régulent l'expression des gènes en ciblant la dégradation d'ARN messagers spécifiques ou en inhibant la traduction des protéines.
- Les acides nucléiques sont des polymères dont l'unité de base est le nucléotide.
- Le phosphate joue un rôle structural majeur dans la constitution des acides nucléiques en assurant le lien entre chaque nucléotide par une liaison phosphodiester (Figure 3).

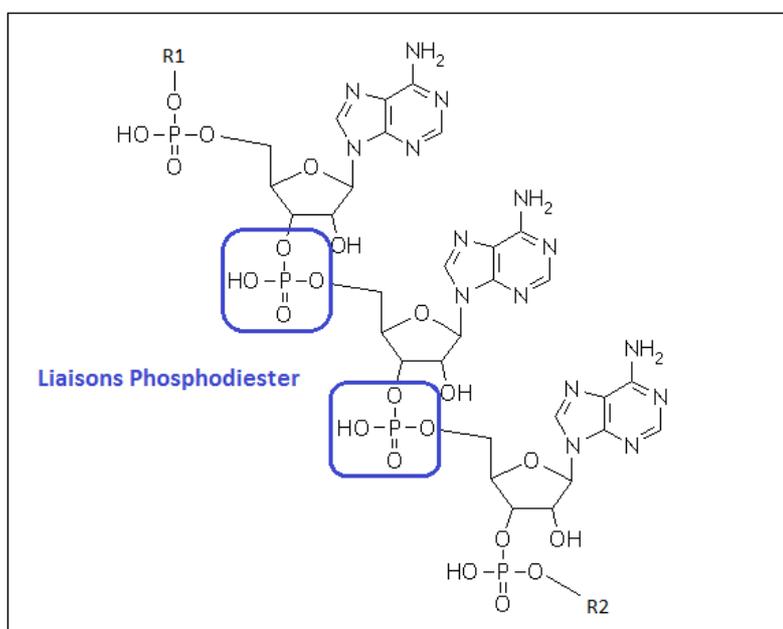


Figure 3. Formule chimique d'un brin d'ARN. Mise en évidence des liaisons phosphodiester qui structurent les acides nucléiques.

d) Le métabolisme énergétique

La source d'énergie majeure du vivant est l'hydrolyse de liaisons entre des groupements phosphate. En effet, pour ses besoins énergétiques, la cellule réalise, à partir de nutriments, un ensemble de réactions d'oxydo-réduction. Ces oxydations cataboliques conduisent, d'une part, à la production de coenzymes réduits et, d'autre part, à la production d'adénosine triphosphate (ATP). L'ATP est un nucléotide servant de forme de transport énergétique à toutes les cellules vivantes. Elle fournit, par hydrolyse, l'énergie nécessaire aux réactions chimiques du métabolisme par la présence de liaisons riches en énergie : les liaisons anhydride phosphorique (figure 4).

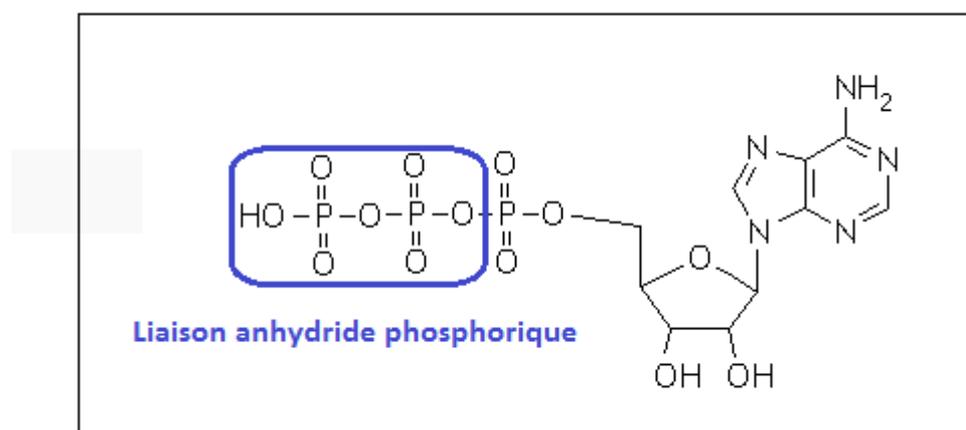


Figure 4. Formule chimique de l'adénosine triphosphate. Mise en évidence de la liaison anhydride phosphorique qui est à l'origine de la majorité des transferts énergétiques du vivant.

e) La signalisation cellulaire

Le corps humain est constitué d'environ 10^{14} cellules. La coordination des cellules et des tissus est indispensable pour assurer les différentes fonctions vitales et l'adaptation au milieu extérieur. Deux modes de communication cohabitent : une communication directe, de cytoplasme à cytoplasme, et une communication par l'intermédiaire de molécules sécrétées. Ces molécules vont atteindre des récepteurs au niveau des cellules cibles pour induire des modifications dans le métabolisme de la cellule.

Le phosphore est très impliqué dans la signalisation intracellulaire, une fois le signal extérieur perçu. Le phosphore intervient tant au niveau du fonctionnement des récepteurs qu'au niveau des voies de transduction du signal.

Pour exemple, les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) représentent la plus grande famille de récepteurs membranaires. Chez l'homme, plus de 1% des gènes codent pour des RCPGs (12). Ils interviennent dans la reconnaissance des hormones, des neurotransmetteurs et de la perception sensorielle. Les RCPGs activent des protéines G qui tiennent leur nom de leur association obligatoire à une guanosine triphosphate (GTP). L'état de phosphorylation de cette molécule va stimuler ou inhiber la cascade de médiateurs qu'elle dirige.

f) L'effet tampon sur le pH

Dans l'urine, le phosphate est un tampon pH efficace. En effet, le pKa de 6,8 entre la forme bivalente de l'ion phosphate (HPO_4^{2-}) et monovalente (H_2PO_4^-) est proche du pH urinaire et sa concentration dans l'urine est relativement élevée. L'ion phosphate participe ainsi au maintien d'une relative stabilité du pH urinaire.

Dans le sang, l'impact du phosphore sur le pH est plus modeste.

g) Le 2,3-BPG

L'acide 2,3-bisphosphoglycérique (2,3-BPG) est une molécule retrouvée en quantité importante dans les hématies. C'est une molécule d'adaptation à l'hypoxie, à la vie en altitude ou à l'insuffisance cardiaque par exemple(13). Il agit en augmentant la stabilité de la forme désoxygénée de l'hémoglobine. Lorsque les besoins en oxygène augmentent, la concentration intra-érythrocytaire en 2,3-BPG augmente, favorisant la libération de l'oxygène au niveau des tissus périphériques (14).

Le phosphore sanguin module la concentration en 2,3-BPG érythrocytaire. Une phosphorémie basse s'accompagne d'un 2,3-BPG diminué et d'une oxygénation des tissus périphériques abaissée (15). L'hypophosphorémie pourrait, par ce biais, participer à une mauvaise oxygénation tissulaire.

1.2.1.3 Le métabolisme du phosphore

a) Métabolisme journalier

Le métabolisme journalier en phosphore est illustré dans la figure 5 d'après Amanzadeh et Reilly (16).

Chez l'adulte, la quantité totale de phosphore de l'organisme est d'environ 700g, dont 85% se trouvent dans les os et les dents, 14% dans les tissus mous et seulement 1% dans le liquide extracellulaire.

Le phosphore de l'organisme est apporté par l'alimentation. 800 à 1400 mg de phosphore sont absorbés quotidiennement, principalement au niveau duodénal et iléal.

L'élimination du phosphore est principalement rénale. Le glomérule filtre près de 7g de phosphore par jour mais 80 à 90% du phosphore filtré est réabsorbé au niveau tubulaire. L'élimination digestive est d'environ 200 mg par jour.

Il existe au niveau osseux des mouvements continuels de phosphore et de calcium dus au renouvellement osseux journalier. La résorption osseuse par les ostéoclastes relargue environ 250 mg par jour de phosphore dans la circulation sanguine. La néoformation osseuse journalière consomme la même quantité de phosphore.

Le phosphore intracellulaire se trouve à des concentrations variées en fonction des tissus : de 0,4 à 0,8 mmol/L dans les globules rouges à 5 mmol/L dans les rhabdomyocytes (17).

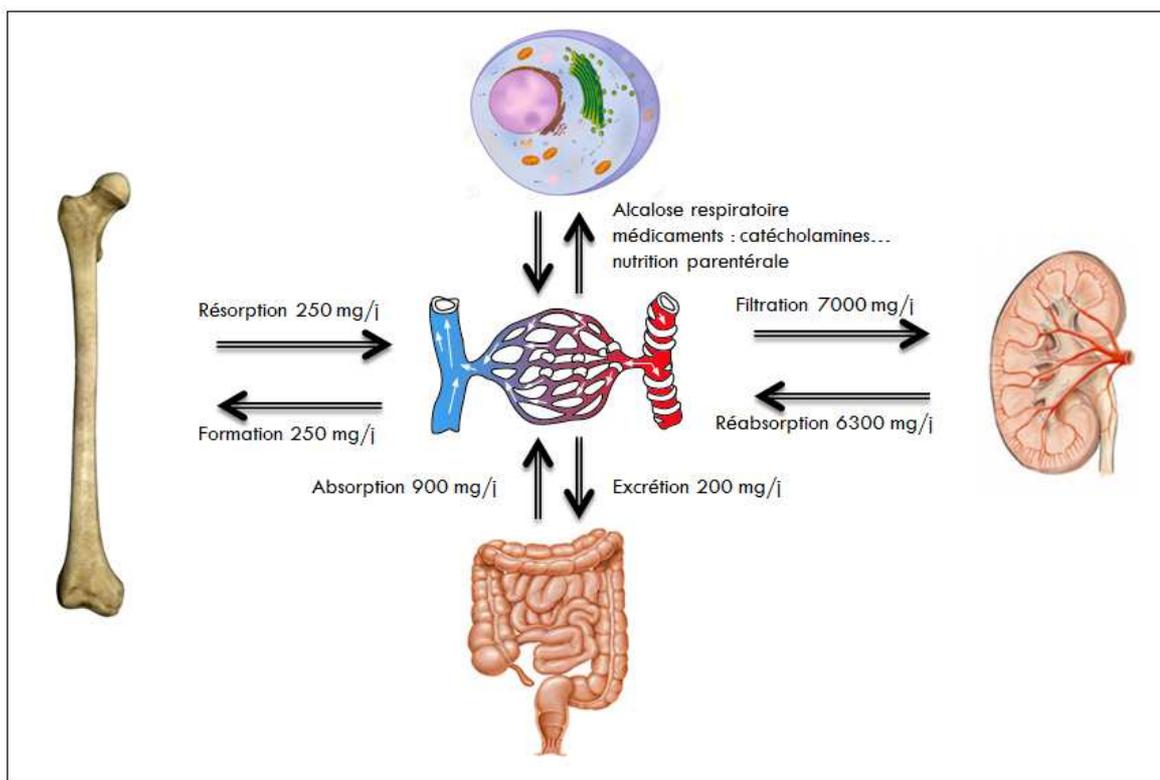


Figure 5. Schéma du métabolisme journalier du phosphore adapté d'Amanzadeh et Reilly (17).

b) Le cycle nyctéméral du phosphore

Les valeurs normales de la phosphorémie sont de 0,8 à 1,65 mmol/L soit 2,5 à 5,2 mg/dL. Lorsque l'apport en phosphore alimentaire et l'environnement hormonal sont habituels, la concentration sérique de phosphore présente un rythme circadien (figure 6) (18). On observe une phosphorémie minimale entre 9h et 11h du matin et maximale de minuit à 4h du matin. Les variations sont importantes puisqu'entre les deux extrêmes, on observe des différences de phosphorémie pouvant atteindre 40%. La variation nyctémérale de la phosphorémie s'observe aussi bien chez le sujet sain que chez le patient insuffisant rénal chronique.

Les variations nyctémérales de la phosphorémie posent la question de l'opportunité de choisir des horaires de prélèvements fixes, ou de prendre en compte l'heure de prélèvement dans l'interprétation du résultat.

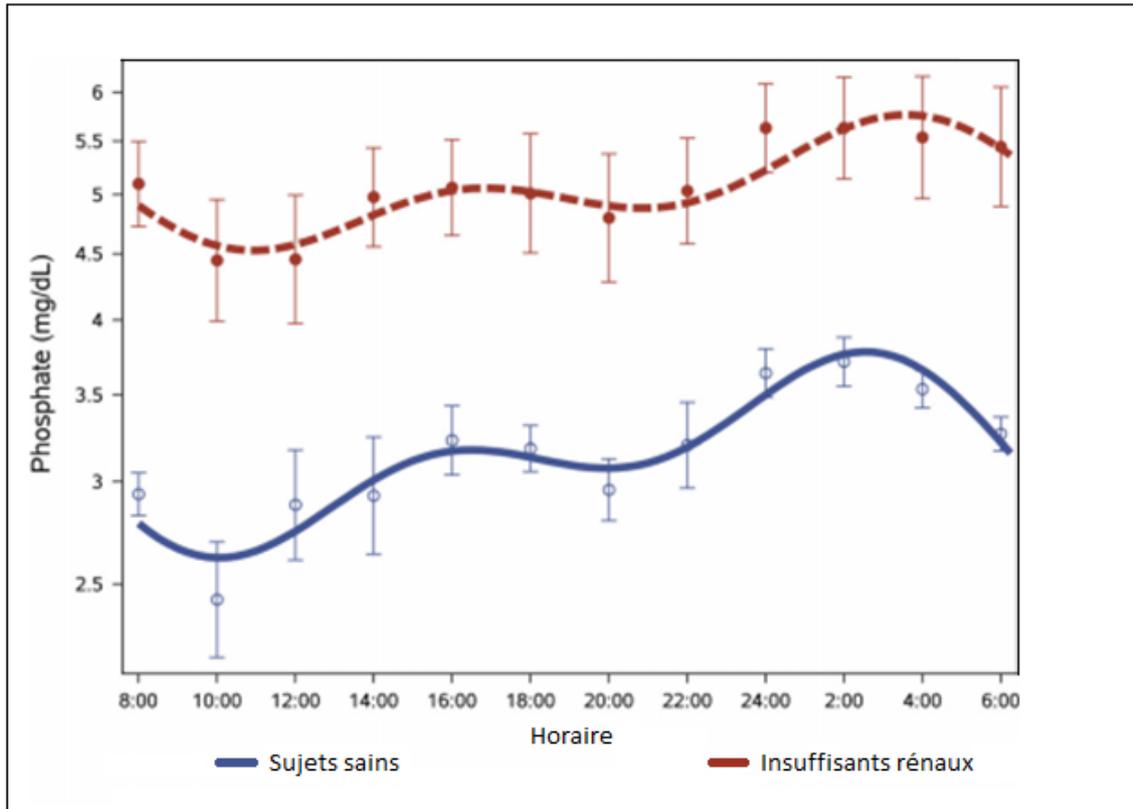


Figure 6. Variations nyctémérales de la phosphorémie chez le sujet sain et chez l'insuffisant rénal d'après Trivedi et al. (19).

c) La régulation du métabolisme du phosphore

Le métabolisme du phosphore est régulé par l'environnement hormonal qui agit sur l'absorption digestive, l'excrétion rénale et le métabolisme osseux.

Au niveau de la membrane apicale des cellules des tubules proximaux et des entérocytes, se trouvent des cotransporteurs sodium-phosphate appelés NPT. Ce sont des canaux sodium dépendants, qui transportent activement le phosphore se trouvant dans la lumière des tubules rénaux et du tube digestif vers la circulation sanguine. La diffusion passive du phosphore joue également un rôle important dans le métabolisme du phosphore (19).

L'expression rénale et digestive des NPT est contrôlée par des facteurs hormonaux et métaboliques. Un régime alimentaire faible en phosphore et une carence en vitamine D sont

les deux plus importants activateurs de la production de l'isoforme intestinale NPT-2b, qui va stimuler l'absorption digestive de phosphore (20,21).

De nombreux canaux sodium-phosphore comme NPT-1, 2a et 3 sont présents au niveau du tubule rénal. Leurs expressions à la membrane conditionnent la réabsorption tubulaire du phosphore ou son élimination urinaire (22). L'hormone parathyroïdienne (PTH) est le principal inhibiteur de la réabsorption de phosphate au niveau rénal. Soixante-dix pour cent de la réabsorption tubulaire du phosphate est médié par NPT-2a. La PTH, le facteur natriurétique atrial et l'oxyde d'azote (NO) sont capables d'activer une cascade de médiateurs intracellulaires menant à l'intériorisation et à la dégradation de NPT-2a. Son absence augmente l'excrétion rénale de phosphore (23).

Parmi les autres molécules régulatrices du phosphore, la calcitonine et les glucocorticoïdes inhibent la réabsorption tubulaire du phosphore alors que les hormones thyroïdiennes la stimulent (22).

Le facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) influence également l'expression apicale de NPT-2a. Une mutation au niveau du gène codant pour le FGF23 mène à une maladie rare : le rachitisme hypophosphatémique qui se caractérise par une hypophosphatémie par hypophosphaturie, une croissance lente et des douleurs et déformations osseuses (24).

1.2.2 Le dosage du phosphore

1.2.2.1 Phosphorémie ou phosphatémie ?

Des désaccords existent quant au terme le plus juste à donner au paramètre : phosphorémie ou phosphatémie ?

La technologie utilisée en routine médicale dose le phosphate inorganique, c'est-à-dire le phosphate non lié à une molécule contenant un atome de carbone. Le dosage médical ne concerne donc ni le phosphore élément, ni les phosphates organiques qui sont pléthores dans le vivant (phospholipides, ADN, ATP...). Les termes phosphorémie et phosphatémie n'étant ni l'un ni l'autre idéals, la littérature utilise indistinctement les deux appellations pour

désigner le dosage du phosphate inorganique sanguin. Ce travail de thèse choisira préférentiellement le terme de phosphorémie.

1.2.2.2 Indications du dosage du phosphore sanguin

Le dosage du phosphore sanguin est très rarement réalisé en vue de détecter une hypophosphorémie et de la supplémer.

C'est un paramètre fréquemment utilisé dans le suivi de l'insuffisance rénale chronique, en particulier des patients dialysés. Le défaut d'élimination rénale du phosphore entraîne une hyperphosphorémie chronique et l'accumulation de phosphore dans l'organisme. Initialement, le phosphore ainsi accumulé se stocke au niveau osseux sous forme de cristaux d'hydroxyapatite. Les capacités de stockage osseux dépassées, les cristaux d'hydroxyapatite peuvent être à l'origine d'exostoses ou se déposer dans les tissus mous (calcifications vasculaires, tendineuses...). La lutte contre l'hyperphosphorémie chez les patients insuffisants rénaux comprend un régime alimentaire pauvre en phosphore (en limitant les apports protéiques), parfois accompagné d'un chélateur de phosphore comme les préparations orales d'hydroxyde d'aluminium ($\text{Al}(\text{OH})_3$).

En dehors de l'insuffisance rénale, les prescriptions de phosphorémie sont le plus souvent réalisées dans le cadre d'une analyse du bilan phosphocalcique.

Le bilan phosphocalcique comprend les dosages de la calcémie, de la phosphorémie, de la calciurie des 24 heures et de la phosphaturie des 24 heures. D'autres dosages doivent lui être associés :

- Le dosage de la créatininémie car toute insuffisance rénale, même modérée, modifie les paramètres précédemment cités.
- Le dosage de l'albumine qui permet d'éliminer les fausses hypocalcémies.
- La créatininurie et la diurèse qui sont indispensables pour savoir si le recueil urinaire des 24 heures est correct.
- En seconde intention : calcium ionisé, vitamine D et PTH.

Trois circonstances motivent la prescription d'un bilan phosphocalcique :

- L'analyse du retentissement sur le calcium et le phosphore de pathologies touchant l'os comme le myélome, la maladie de Paget ou des métastases.
- Des signes cliniques pouvant être en rapport avec une anomalie du bilan phosphocalcique : asthénie, troubles digestifs, neurologiques, cardiaques.
- La recherche étiologique d'une affection osseuse : pour exemple, le bilan phosphocalcique doit être réalisé dans le bilan de toute ostéoporose afin de s'assurer que la déminéralisation ne soit pas secondaire à un processus pathologique.

Certains traitements peuvent modifier le bilan phosphocalcique et doivent être évités avant le dosage ou pris en compte dans l'analyse des résultats. Un traitement par calcium ou vitamine D augmente la calciurie. Les diurétiques modifient de façon majeure les excrétions urinaires de calcium et de phosphore : les diurétiques de l'anse augmentent la calciurie, les diurétiques thiazidiques diminuent la calciurie et augmentent la calcémie.

Enfin l'interrogatoire doit évaluer succinctement les apports alimentaires car, à fonction rénale et à tube digestif normaux, le bilan urinaire en calcium et phosphore est le reflet de l'alimentation du patient.

Les diagnostics fréquemment évoqués à l'issue du bilan phosphocalcique sont décrits dans le tableau 1.

Pathologies	Ca (sang)	P (sang)	Ca (urine)	P (urine)	PTH	Vit D
Hyperparathyroïdie primaire	↗	↘	↗	↗	↗ ou N	↘
Hyperparathyroïdie secondaire	↘	↗	↘	↘	↗	↘
Hypoparathyroïdie	↘	↗	↘	↘	↘	N
Néoplasie	↗	↘ ou N	↗	↗	↘	↘ ou N
Hypercalcémie hypocalciurique familiale	↗	↘ ou N	↘ ou N	N	↗ ou N	variable
Hypervitaminose D	↗	↗ ou N	↗	↗	↘	↗
Sarcoïdose	↗ ou N	↗ ou N	↗ ou N	↗ ou N	↘ ou N	↘ ou N
Ostéoporose	Bilan normal					

Ca : calcium, P : Phosphore, PTH : Parathromone, Vit D : Vitamine D, ↗ : augmentation, ↘ : diminution, N : valeur normale.

Tableau 1. Diagnostics principaux évoqués à l'issue du bilan phosphocalcique et variations du bilan phosphocalcique qui les caractérisent.

1.2.2.3 Méthode de dosage

Le dosage du phosphore est réalisé au CHRU de Brest sur un automate ADVIA® 1800 Chemistry System (Siemens®). Il peut être réalisé sur un échantillon de plasma, de sérum ou d'urine.

La méthode ADVIA Chemistry Inorganic Phosphorus est basée sur la procédure de Daly et Ertinghausen qui s'appuie sur la formation d'un complexe entre le phosphore et le molybdène, capable d'absorber les UV (25). En effet, le phosphate inorganique seul n'est pas détectable en UV/Visible. La complexation du phosphate inorganique avec le molybdate d'ammonium en présence d'acide sulfurique donne le phosphomolybdate (Figure 7). C'est lui qui est détecté dans le domaine UV/visible par spectrométrie en point final à 340/658 nm.

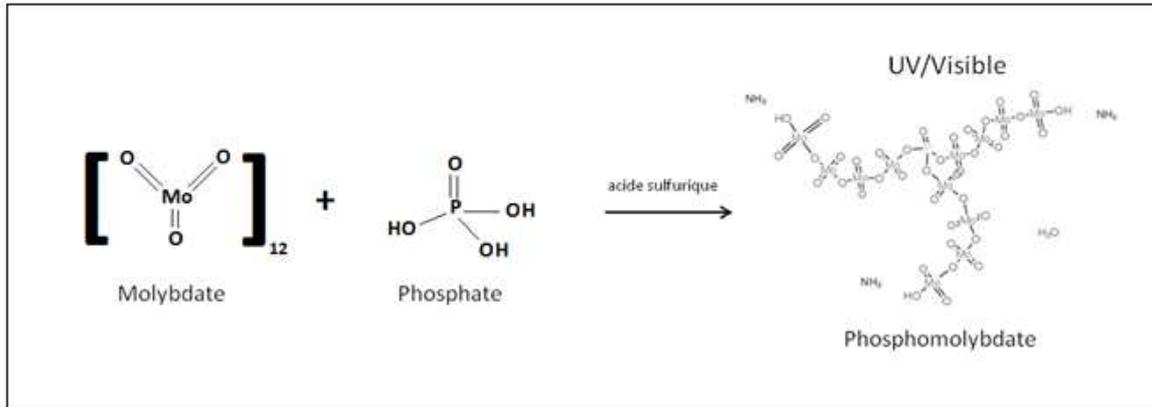


Figure 7. Formule chimique de la complexation de phosphate par le Molybdate en phosphomolybdate qui sera dosé en UV/Visible pour déterminer la concentration en phosphate de la solution.

1.2.3 L'hypophosphorémie

L'hypophosphorémie est définie par un taux de phosphore sanguin inférieur à 0,8mmol/L soit 2,5mg/dL. Elle est très rare dans la population générale, présente chez 2 à 3% des patients hospitalisés et jusqu'à 28,8% des patients en réanimation (26).

1.2.3.1 Mécanismes de l'hypophosphorémie

Les causes d'hypophosphorémie sont décrites dans la figure 8.

L'hypophosphorémie peut avoir trois origines non exclusives (16,27) :

- Une déplétion de l'organisme en phosphore par diminution de l'absorption digestive.
- Une redistribution du phosphore du compartiment extra-cellulaire vers le compartiment intra-cellulaire.
- Une déplétion par une excrétion rénale accrue.

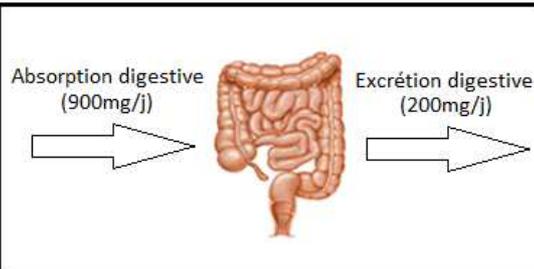
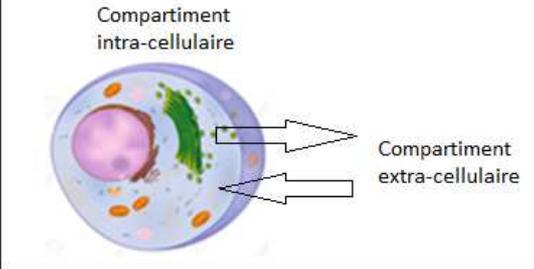
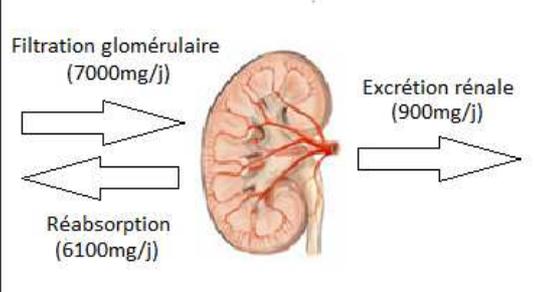
	Causes d'hypophosphorémie	Causes fréquentes en soins intensifs
	Absorption intestinale diminuée Dénutrition Diarrhée / Vomissements Hypervitaminose D Aspirations itératives Chélateurs de phosphore	Infection État post-opératoire Traumatisme Thérapeutique hydro-électrolytique Renutrition Déséquilibre acido-basique
	Redistribution du phosphore Alcalose respiratoire Renutrition inappropriée Insuline / Glucose Cathécolamines Processus prolifératifs	Traitements Glucose / Insuline Catécholamines Diurétiques
	Excrétion rénale augmentée Acidose sanguine Atteintes tubulaires rénales Hyperparathyroïdie Corticostéroïdes Diurétiques Expansion volémique	

Figure 8. Présentation des mécanismes et des principales causes d'hypophosphorémie rencontrés en pratiques cliniques et plus particulièrement en services de soins intensifs adaptée de Geerse et al. (28).

a) La diminution d'absorption digestive

La dénutrition est de loin la cause la plus fréquente d'un défaut d'absorption intestinale de phosphore. Il est à noter que, seule, la dénutrition est rarement suffisante pour provoquer une hypophosphorémie (27).

Des pertes digestives de phosphore peuvent être causées par des vomissements, une diarrhée ou des aspirations digestives itératives.

b) Les déséquilibres acido-basiques

L'acidose sanguine comme l'alcalose peuvent être responsables d'une hypophosphorémie mais par des mécanismes différents. L'acidose favorise l'élimination rénale de phosphore alors que l'alcalose entraîne le passage intra-cellulaire du phosphore en stimulant la glycolyse (28).

c) Le syndrome de renutrition inappropriée

Le syndrome de renutrition inappropriée est causé par la reprise d'une alimentation trop abondante après un jeûne prolongé, sans une supplémentation électrolytique adaptée. Il peut provoquer une hypophosphorémie, une hypomagnésémie et une hypokaliémie. Lors de la dénutrition initiale, le corps puise dans ses réserves en phosphore. Lors de la renutrition, une quantité importante de phosphore est consommée par les voies métaboliques qui assurent l'assimilation des nutriments (cycle de Krebs, phosphorylation des sucres...). Le phosphore est alors attiré et utilisé dans le compartiment intracellulaire causant l'hypophosphorémie (29).

d) Influence médicamenteuse

De nombreux médicaments et une prise en charge hydro-électrolytiques intense font varier la phosphorémie.

Les administrations de glucose et d'insuline stimulent le métabolisme des glucides, au cours duquel le phosphate est transporté en intracellulaire. Les catécholamines, endogènes comme exogènes, induisent également une entrée intracellulaire du phosphore (30).

L'excrétion rénale de phosphate est augmentée par de nombreux médicaments comme les diurétiques, les glucocorticoïdes (22), les antirétroviraux et un certain nombre de chimiothérapies anticancéreuses (31). L'hémodialyse diminue habituellement la phosphorémie.

Les chélateurs de phosphore comme les préparations orales d'hydroxyde d'aluminium ($\text{Al}(\text{OH})_3$) sont utilisés chez l'insuffisant rénal chronique pour diminuer l'absorption digestive en phosphore.

e) Les processus prolifératifs

Les processus prolifératifs comme les cancers et les hémopathies consomment une quantité importante de phosphore au cours de la néoformation cellulaire.

f) L'hypophosphorémie en soins intensifs

L'hypophosphorémie est fréquente dans les services de soins intensifs où près de 30% des patients pourront présenter un épisode d'hypophosphorémie au cours de leur hospitalisation (26). Les thérapeutiques employées et les troubles acido-basiques chez une population affaiblie et dénutrie favorisent l'hypophosphorémie. Les traumatismes (32) et les états post-opératoires (33) sont favorables aux passages en hypophosphorémie sans que les mécanismes physiopathologiques propres soient parfaitement élucidés. L'hypophosphorémie est particulièrement fréquente lors de brûlures, où le phosphate est perdu à travers la peau (34). Chez les patients traumatisés crâniens, l'induction d'une polyurie peut contribuer à une élimination rénale excessive de phosphore (35). L'infection est fréquemment associée à l'hypophosphorémie (36), en particulier les infections à bactéries gram négative (37).

1.2.3.2 Conséquences cliniques de l'hypophosphorémie

Bien que la plupart des patients ne présentent aucun symptôme, l'hypophosphorémie peut entraîner de graves complications. Le mécanisme commun des troubles causés par l'hypophosphorémie semble être une altération du métabolisme énergétique (27). Les effets respiratoires et cardio-vasculaires sont les mieux documentés.

Les conséquences cliniques de l'hypophosphorémie sont présentées dans le tableau 2.

Symptômes d'hypophosphorémie
Respiratoires
Fatigabilité des muscles respiratoires
Insuffisance respiratoire aiguë
Échec de sevrage de la ventilation mécanique
Diminution de la libération d'oxygène aux tissus périphériques
Cardio-vasculaires
Contractilité cardiaque diminuée
Insuffisance cardiaque aiguë
Augmentation des besoins en médicaments inotropes
Troubles du rythme cardiaque
Tachycardies ventriculaires
Tachycardies supra-ventriculaires
Hématologiques
Hémolyses
Dysfonctions leucocytaires
Endocriniens
Résistances à l'insuline
Neuro-musculaires
Rhabdomyolyses
Myélinolyse centro-pontine
Altérations des fonctions cognitives

Tableau 2. Liste des symptômes pouvant être causés par une hypophosphorémie d'après Geerse et al. (28).

a) Effets respiratoires

L'hypophosphorémie est associée à une diminution de la contractilité des muscles respiratoires, pouvant entraîner, chez des patients fragilisés, une insuffisance respiratoire aiguë ou des échecs de sevrage de la ventilation mécanique (4,6,38).

L'appauvrissement en 2,3-BPG intra-érythrocytaire dû à l'hypophosphorémie augmente l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et diminue les apports en oxygène aux tissus périphériques (39,40).

b) Effets cardio-vasculaires

L'hypophosphorémie peut causer des dysfonctions du muscle cardiaque et des arythmies. Elle entraîne une diminution de la contractilité cardiaque pouvant mener à de graves insuffisances cardiaques aiguës. L'hypophosphorémie, après chirurgie cardiaque, semble nécessiter une augmentation des soutiens inotropes (33). La correction de l'hypophosphorémie est associée à une amélioration des fonctions cardiaques (26).

L'hypophosphorémie serait un prédicteur important de tachycardie ventriculaire après infarctus du myocarde (3) et une corrélation avec des troubles du rythme a été suggérée chez les patients infectés (41,42).

c) Autres effets

L'hypophosphorémie pourrait être à l'origine d'hémolyses (43,44), d'une dysfonction leucocytaire (8,9), d'une résistance à l'insuline (45), de rhabdomyolyses (46), de myélinolyses centro-pontiques (47,48) et de multiples altérations neurologiques et cognitives peu documentées.

1.2.3.3 Traitement de l'hypophosphorémie

Le traitement de l'hypophosphorémie est le traitement de son étiologie accompagné d'une supplémentation en phosphore. L'apport se fait sous la forme de Glucose-1-phosphate disodique par voie orale (Phosphoneuros®) ou par voie parentérale (Phocytan®).

À ce jour, une seule étude a recherché l'intérêt de la supplémentation en phosphore (41). Trente-quatre patients en sepsis et hospitalisés en soins intensifs ayant reçu une supplémentation en phosphore présentaient significativement moins d'arythmies cardiaques que 16 patients d'une précédente étude. La mortalité globale n'était pas significativement différente.

Aucune entité scientifique ne s'est prononcée quant au cadre de l'utilisation de la supplémentation en phosphore. Pour Amanzadeh et al. : « Il est généralement recommandé de supplémenter en phosphore si :

- Phosphorémie < 0,32 mmol/L
- Phosphorémie < 0,80 mmol/L + symptômes d'hypophosphorémie »

Cette proposition nécessite d'être capable d'identifier les symptômes d'hypophosphorémie qui sont peu décrits et peu spécifiques. La pratique clinique observée dans les services de soins intensifs du CHU de Brest est de supplémenter systématiquement en phosphore en cas de phosphorémie inférieure à 0,8 mmol/L. Les préparations de nutrition parentérale étant dépourvues de phosphore, une supplémentation en phosphore accompagne systématiquement sa mise en place.

Plusieurs études proposent des abaques pour adapter la posologie de la supplémentation à la situation clinique (49–53). Elles s'accordent toutes sur la rapidité pour obtenir une phosphorémie normale et l'innocuité de la supplémentation en phosphore lorsqu'elle est bien conduite. Un surdosage massif en phosphore peut néanmoins entraîner une baisse du calcium plus ou moins sévère, des troubles de la conscience, une hypotension ou une tachycardie.

Le manque d'étude quant à l'intérêt de la supplémentation en phosphore est la cause d'une grande hétérogénéité des pratiques cliniques. De nombreux services ne recherchent pas d'hypophosphorémie ni n'en supplémentent. Au CHRU de Brest, les services les plus demandeurs de phosphorémie sont les services de soins intensifs, d'hématologie, de nutrition et de néphrologie. Ce sont également les plus prescripteurs de supplémentation en phosphore. De rares centres, comme la réanimation médico-chirurgicale du Centre Hospitalier du Mans, peuvent avoir une approche préventive et supplémenter en phosphore lors d'une situation à risque d'hypophosphorémie (la mise sous ventilation mécanique par exemple). Il est à noter que le service de maladie infectieuse du CHRU de Brest réalise très peu de demande de phosphorémie ; preuve du désintérêt du paramètre au cours de l'infection.

1.3 Le sepsis

1.3.1 Définitions

Les définitions d'infection (sepsis), de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS), de sepsis sévère et de choc septique ont été proposées il y a 25 ans par les critères de Bone (54,55). Elles utilisent des éléments qui illustrent la progression de l'infection et la réponse systémique de l'hôte. Ces définitions ont, depuis, sensiblement évolué, en particulier celle du sepsis sévère qui inclut à présent les défaillances d'organes. Les critères de Bone, s'ils permettent une description clinique intéressante, sont inaptes à prédire le devenir du patient et donc à identifier précisément la sévérité clinique (56).

1.3.1.1 Syndrome de réponse inflammatoire systémique

Le SRIS est un état défini sur des critères cliniques et biologiques. Il nécessite la présence de 2 critères parmi les suivants (55,57) :

- Température > 38,3°C ou < 36°C
- Fréquence cardiaque > 90/min
- Fréquence respiratoire > 20/min ou PaCO₂ < 32 mmHg
- Leucocytose > 12000/mm³ ou < 4000/mm³ ou > 10% de formes immatures.

Un SRIS peut être la conséquence d'un état infectieux ou d'une étiologie non infectieuse (58). De façon non exhaustive, un SRIS peut se rencontrer en cas d'agression tissulaire (infarctus, pancréatite, maladie thrombo-embolique...), de pathologie métabolique (hyperthyroïdie, insuffisance rénale aiguë), inflammatoire, tumorale ou en cas d'effet indésirable d'un traitement (médicaments, chirurgie, greffe...).

1.3.1.2 État infectieux

L'infection est définie par la présence anormale de micro-organismes dans un ou plusieurs territoires de l'hôte. La source de l'infection est soit connue (mise en évidence du pathogène)

ou suspectée par la présence de pus dans un espace clos. L'infection est donc un processus pathologique résultant de l'invasion d'un tissu, d'un fluide ou d'une cavité corporelle, par un micro-organisme pathogène ou potentiellement pathogène. Ce micro-organisme peut être une bactérie, un virus, un parasite ou un champignon (57).

1.3.1.3 Sepsis

Le sepsis se définit par la présence d'une infection allant de pair avec des manifestations systémiques de l'organisme. Le sepsis correspond à l'association d'un SRIS avec une infection cliniquement ou microbiologiquement documentée (57).

1.3.1.4 Sepsis sévère

Le sepsis sévère correspond à l'association d'un sepsis et d'une ou plusieurs dysfonctions d'organes. Les symptômes de la dysfonction d'organes ne doivent pas être expliqués par une autre cause que l'infection (exemple de la dysfonction chronique préalable). Il est nécessaire qu'une dysfonction autre que celle directement en rapport avec le foyer infectieux existe (57).

Les dysfonctions d'organes les plus souvent citées sont les dysfonctions de la fonction circulatoire, de la fonction respiratoire, des fonctions supérieures, de la fonction rénale, de la coagulation et de la fonction hépatique (59).

1.3.1.5 Choc septique

L'apparition ou la persistance d'une hypotension ($PAS < 90$ ou $PAM < 65$ mmHg) ou de signes francs d'hypoperfusion (lactatémie \geq à 2mmol/L) malgré les manœuvres initiales de remplissage vasculaire au cours d'un sepsis sévère, ou d'emblée chez un malade ayant des signes d'infection, définit le choc septique (60).

1.3.2 Épidémiologie

1.3.2.1 Incidence du sepsis

Aux Etats Unis, avant l'an 2000, l'incidence du sepsis sévère était d'environ 500 000 cas par an (61). Ce nombre est en constante augmentation et aurait plus que doublé entre 2000 et 2008 (62,63).

Le taux d'hospitalisation pour sepsis est similaire pour les hommes et les femmes. Il est significativement augmenté pour les patients de plus de 65 ans, de moins d'un an, et les patients présentant des pathologies associées tel que le VIH, le cancer, la cirrhose, l'alcoolisme, ou le diabète (58).

En France, l'incidence du sepsis dans la population générale est estimée entre 0,5 et 1,5/1000 habitants. L'incidence des états septiques graves à l'hôpital a été évaluée à 6 pour 1000 admissions à l'hôpital en 1996, avec plus de la moitié des cas de sepsis sévère recensés hors réanimation (64).

1.3.2.2 Mortalité

Le choc septique reste la première cause de mortalité en soins intensifs (65–67). On évalue à 120000 le nombre de décès dus au sepsis en 2000 aux Etats Unis. Ce nombre est en constante augmentation, du fait de l'augmentation de l'incidence du sepsis, malgré l'amélioration du pronostic passant en cas de sepsis sévère de 28% de décès en 1979 à 18% en 2000 (61). La mortalité en cas de choc septique reste très élevée, de l'ordre de 30% à 28 jours (70,71).

1.3.2.3 Coût

En 2005 en France, la durée médiane de séjour en réanimation des patients en sepsis sévère était de 11-15 jours, et jusqu'à 30 jours pour les malades qui y survivaient (68). Le coût moyen d'une hospitalisation en réanimation était deux fois plus élevé chez les patients atteints de sepsis sévère (22800€), que ceux hospitalisés sans critères de sepsis sévère (9600€). En dehors des services de réanimation, la journée d'hospitalisation d'un patient présentant un sepsis sévère était estimée à 1267€ en moyenne.

1.3.2.4 Origine de l'infection

Les infections en cause sont très majoritairement d'origine respiratoire (50%) ou intra-abdominale (25%), plus rarement urinaire (5%) ou d'autres origines (69). L'infection est microbiologiquement documentée dans moins de 70% des cas (70).

1.3.3 Physiopathologie du sepsis

La réponse immunitaire au cours de la phase aiguë du sepsis est caractérisée par l'inflammation et l'activation de mécanismes visant à l'élimination de l'agent pathogène. Au cours de la phase tardive, le système immunitaire déplace son activité sur la production d'agents anti-inflammatoires pour initier la réparation tissulaire. Cette chaîne d'évènements peut être mise en échec.

Notons que la phosphorémie n'est, à ce jour, pas considérée dans la physiopathologie du sepsis. Néanmoins, l'importance sur le pronostic de la réponse de l'hôte au sepsis laisse imaginer qu'un effet, même modeste, de la phosphorémie sur l'un des processus suivant puisse influencer sur la mortalité dans le sepsis.

1.3.3.1 Interaction hôte/pathogène, concepts d'immunité innée et d'immunité acquise

Lors des premières minutes de l'infection, la présence du micro-organisme et de certains composants de sa membrane vont induire une libération par l'hôte d'une cascade de médiateurs comme les cytokines (71). L'immunité innée joue le rôle de sentinelle destinée à intervenir rapidement, en cas d'invasion microbienne. Cette première ligne de défense repose sur les monocytes circulants, les macrophages tissulaires et les cellules dendritiques. Ces cellules immunitaires ont pour rôle initial de détecter, de phagocyter et d'éliminer l'agent infectieux, tout en initiant et coordonnant la réaction inflammatoire. L'initiation de la réponse innée repose sur l'interaction entre des motifs moléculaires spécifiques des pathogènes (Pathogen Associated Molecular Pattern) et les récepteurs présents sur les cellules ou les molécules composant le système immunitaire ancestral (Pattern Recognition Receptors). La découverte des récepteurs de type Toll et de leur implication dans la détection des micro-organismes ainsi que leur mise en jeu dans la réponse immune innée, puis acquise, sont des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes de défense mis en jeu par l'hôte.

De nombreuses études ont montré l'importance des récepteurs membranaires CD14 (72) et de type Toll (73) dans le déclenchement de la cascade de l'inflammation. Certains composants de la membrane des bacilles à Gram négatif, les lipopolysaccharides (encore nommés LPS ou endotoxines) sont reconnus par le CD14 du monocyte. Ils sont alors présentés aux récepteurs de type Toll (TLR) qui activent le facteur transcriptionnel NF- κ B responsable de l'activation monocyttaire et de la production de cytokines (74,75). Il a été observé une relation entre des mutations appartenant au polymorphisme génétique des TLR et la gravité de certains sepsis sévères (76,77).

L'immunité acquise, quant à elle, ne devient active qu'après 3 à 5 jours et repose sur la synthèse d'anticorps spécifiques qui assurent une défense durable dirigée spécifiquement contre le micro-organisme infectant. Elle nécessite le contact de l'immunité innée avec le micro-organisme, une dégradation intra-cellulaire du pathogène et la présentation des peptides microbiens aux lymphocytes T naïfs, conduisant à une prolifération clonale de lymphocytes T et B.

1.3.3.2 Notion d'immunoparalysie

Pendant la phase tardive de l'infection, l'activation des voies modulatrices de l'inflammation peut inhiber prématurément les défenses de l'hôte : c'est l'immunoparalysie innée (78). L'on observe, au cours de cet état d'anergie, une incapacité pour les cellules immunitaires à répondre à l'agression antigénique (79,80). Cet état serait en partie favorisé par l'apoptose des cellules immunitaires observée au cours du sepsis (81) et par la baisse d'expression monocyttaire et macrophagique des composants du complexe majeur d'histocompatibilité de type II (82,83). L'apparition de cet état d'immunoparalysie au cours du sepsis entraîne des difficultés à juguler l'infection, et prédispose à la survenue d'infections nosocomiales (78,84–87).

1.3.3.3 Cytokines

Les cytokines représentent un groupe hétérogène de polypeptides qui possèdent des actions de régulation humorale en modulant l'activité fonctionnelle de différents tissus et cellules. Les cytokines sont produites principalement par les cellules du système immunitaire. Elles

peuvent avoir des actions locales (transmission de signaux entre cellules voisines) ou systémiques (fièvre) en conditions physiologiques et pathologiques.

Les cytokines pro-inflammatoires semblent pour certaines particulièrement impliquées dans les manifestations systémiques du sepsis. Le TNF- α , en plus de réguler la prolifération et l'apoptose cellulaire, recrute et active les cellules de l'inflammation (neutrophiles, macrophages et lymphocytes) et stimule la sécrétion d'autres cytokines ou protéines par ces mêmes cellules. De nombreux travaux ont rapporté que le niveau d'augmentation du TNF- α était corrélé avec la sévérité et la mortalité des patients en choc septique (88,89). L'administration de TNF- α à des modèles animaux ou des sujets volontaires sains reproduit les caractéristiques d'un choc septique (90,91). Par ailleurs, l'administration d'anticorps anti-TNF chez l'animal prévient les manifestations systémiques associées à l'injection d'endotoxine (92). L'interleukine-1 β (IL-1 β) a des effets similaires et synergiques à ceux du TNF- α sur la dépression myocardique (93). L'IL-6 sanguin est corrélée à la sévérité et au devenir des patients en choc septique ce qui en fait un marqueur intéressant de la réponse au sepsis (94).

Parallèlement, des cytokines à visée anti-inflammatoire sont produites. Il s'agit principalement de l'IL-10, des formes solubles du TNF, de l'IL-1ra et de l'IL-4. L'IL-10 est une molécule anti-inflammatoire qui agit en inhibant la sécrétion macrophagique de TNF, d'IL-1 et d'IL-6. L'administration d'IL-10 prévient la mortalité dans des modèles septiques animaux (95).

Cependant, la dichotomie en médiateurs pro et anti-inflammatoires est probablement réductrice et la plupart des cytokines comme l'IL-6 ont des effets mixtes.

La cascade moléculaire de l'inflammation voit sa compréhension complexifiée par l'intervention de très nombreux autres médiateurs. On peut noter l'intrication avec le système de la coagulation (facteur tissulaire), le système du complément (C5a), le système contact (Facteur XII), les produits de dégradation des phospholipides membranaires, les métabolites de l'acide arachidonique (prostacycline, thromboxane cycline), les radicaux libres et le monoxyde d'azote (NO).

1.3.3.4 Réponse métabolique et réponse neuro-hormonale

Suggérée par Ledingham et Watt (96), s'est imposée l'idée que l'activation de l'axe corticotrope pouvait jouer un rôle dans la survie des malades de réanimation. Les concepts d'insuffisance surrénalienne relative et de syndrome de résistance périphérique aux glucocorticoïdes ont été décrits au cours du choc septique (97,98). En situation septique, il est maintenant bien démontré que les médiateurs de la réponse inflammatoire sont impliqués dans l'altération de la stimulation (normalement intense et prolongée) de l'axe corticotrope (99), notamment par une action directe sur la corticosurrénale (100). Or, les glucocorticoïdes possèdent des activités anti-inflammatoires et immunorégulatrices. Ils ont un rôle majeur dans le maintien du tonus vasculaire, de l'intégrité endothéliale, de la perméabilité vasculaire et dans la contractilité myocardique (101). Plusieurs études animales et humaines démontrent l'action modulatrice des glucocorticoïdes sur la réactivité vasculaire en situation septique (102) et ont conduit au concept d'hormonothérapie substitutive au cours du choc septique, qui semble améliorer le pronostic (101,103).

La question de la balance glucose / insuline au cours du sepsis est très étudiée. Il est ainsi décrit un état d'insulinorésistance aigüe au cours du choc septique. Une glycémie élevée secondaire à l'insulinorésistance aigüe est liée à un pronostic péjoratif (104,105).

D'autres dysrégulations endocriniennes et métaboliques font l'objet de travaux de recherche (106) : aldostérone, vasopressine, dysfonction mitochondriale...

1.3.3.5 Aspects endothéliaux et coagulation

L'endothélium a un rôle clé dans la survenue de défaillances vasculaires. Au cours du sepsis, l'endothélium voit ses deux propriétés essentielles de régulation de la vasomotricité et de thrombomodulation profondément remaniées (107). Les anomalies de la vasomotricité associent une diminution de la réponse relaxante dépendante de l'endothélium et une diminution de la réponse contractile aux catécholamines (108).

Au cours du sepsis, il existe un état pro-coagulant par une baisse d'activité de la protéine C et une diminution de l'antithrombine III (109). Ces phénomènes sont corrélés à la mortalité : la protéine C activée associée à l'antithrombine III améliorerait le pronostic.

1.3.4 Principes de prise en charge

Lorsque le sepsis a été identifié, il reste à déterminer le traitement approprié. Les comorbidités, les antécédents et traitements antérieurs vont guider la prise en charge pour déterminer le service adapté, la thérapeutique à mettre en place, les examens à réaliser et le suivi à proposer. La prise en charge du sepsis implique la présence d'équipes pluridisciplinaires (cliniciens, biologistes, pharmacologues, pharmaciens) afin d'optimiser les chances de succès (69).

1.3.4.1 Précocité de la prise en charge

Il est essentiel de savoir reconnaître rapidement un syndrome septique grave afin de débiter un traitement de la manière la plus précoce possible. L'identification du sepsis et la mise en place précoce d'un traitement améliorent les résultats et permettent de diminuer le taux de mortalité lié au sepsis : chaque heure de retard à l'initiation du traitement par antibiotiques engendre un risque de surmortalité(110).

1.3.4.2 Documenter l'infection

Lorsque la situation clinique le permet, il est recommandé de documenter l'infection par les prélèvements microbiologiques adaptés qui seront réalisés avant toute antibiothérapie. La documentation microbiologique permettra de confirmer l'infection, d'identifier le germe et d'adapter l'antibiothérapie probabiliste vers une antibiothérapie ciblée. Le traitement anti-infectieux est alors plus efficace et permet une diminution de la morbi-mortalité. Devant une suspicion de septicémie, il est recommandé de prélever au moins deux paires d'hémocultures de façon systématique et rapprochée et de réaliser les prélèvements à visée bactériologique adaptés à la clinique et à l'accessibilité des sites (111). Les données épidémiologiques extraites des résultats microbiologiques permettront également une adaptation des pratiques probabilistes.

1.3.4.3 Remplissage vasculaire

Créer un accès vasculaire et pratiquer une réanimation liquidienne agressive par cristaalloïdes sont des priorités lors de la prise en charge des patients atteints d'un sepsis sévère ou d'un

choc septique. Il est recommandé une épreuve de remplissage initiale chez les patients souffrant d'hypoperfusion tissulaire provoquée par un sepsis chez qui l'on soupçonne une hypovolémie, contenant au moins 30 ml/kg de cristaalloïdes. Cette épreuve de remplissage doit être réalisée en continu tant que l'on observe une amélioration hémodynamique (69).

1.3.4.4 Oxygénothérapie

Dans la prise en charge du sepsis, il est nécessaire d'assurer une hématoxe correcte. Les paramètres cliniques et la gazométrie guideront l'oxygénothérapie : simple lunette à oxygène, masque haut débit ou ventilation mécanique.

1.3.4.5 Antibiothérapie

L'objectif du thérapeute face à un patient en sepsis sévère ou en choc septique est l'administration d'agents antimicrobiens efficaces par voie intraveineuse au cours de la première heure suivant le diagnostic (69). Chaque heure de retard dans l'administration d'antibiotiques efficaces est associée à un taux de mortalité mesurable (110). Lors de situations cliniques relevant de l'extrême urgence, les prélèvements microbiologiques ne doivent pas retarder le traitement antibiotique.

Il est recommandé un traitement initial empirique anti-infectieux comprenant l'administration d'un ou plusieurs médicaments couvrant l'ensemble des pathogènes suspectés (bactériens et/ou fongiques ou viraux), à des concentrations suffisantes et accessibles au site de l'infection (112). Lors du sepsis sévère et du choc septique, les doses prescrites doivent être maximales d'emblée, parentérales, du fait du bas débit mésentérique limitant l'absorption digestive, souvent avec une dose de charge initiale (113).

Le choix est d'abord guidé par l'orientation clinique quand il existe un foyer identifié mais aussi par :

- Les antécédents du patient, les comorbidités (insuffisance rénale ou hépatocellulaire en particulier) et les allergies connues
- Le mode d'acquisition de la maladie : communautaire ou nosocomial

- L'épidémiologie générale et locale en particulier si l'infection est hospitalière.

Il est recommandé que l'antibiothérapie soit quotidiennement réévaluée : tolérance, efficacité, adaptations aux résultats bactériologiques, relais oral. Cela permet de réduire sa toxicité, d'améliorer son efficacité, de prévenir le développement de résistance bactérienne et de réduire son coût (69).

1.3.4.6 Autres thérapeutiques

a) Amines

Les recommandations de la campagne « survivre au sepsis » de 2012 préconise que le traitement vasopresseur cible initialement une PAM de 65 mmHg, et que le vasopresseur à privilégier est la noradrénaline. Elle est plus efficace que la dopamine pour corriger l'hypotension chez les patients atteints de choc septique. L'utilisation de la dopamine comme agent vasopresseur en remplacement de la noradrénaline peut s'avérer utile chez les patients dont la fonction systolique est altérée (69).

b) Corticostéroïdes

En cas de choc septique, l'administration d'hydrocortisone en intraveineuse est recommandée pour améliorer la sensibilité aux amines vasoactives et compenser l'insuffisance corticotrope relative. L'administration de corticostéroïdes est déconseillée dans le traitement du sepsis en l'absence de choc de par ses effets inhibiteurs du système immunitaire et de la réaction inflammatoire (69).

1.4 Hypophosphorémie et sepsis

L'association entre sepsis et hypophosphorémie est connue depuis des décennies puisqu'en 1969, Riedler et Scheitlin (37), reportaient déjà 22 cas d'hypophosphorémie chez 54 patients atteints de septicémie. Plus récemment, deux études ont observé que 60 à 80% des patients infectés présentaient un épisode d'hypophosphorémie au cours de leur hospitalisation contre moins de 10% des sujets non infectés (7,114). L'hypophosphorémie dans le sepsis pourrait

être plus volontiers associée aux infections à bactérie gram négatif qu'à gram positif (37). Une étude suggère que l'hypophosphorémie pourrait être un facteur de risque de décès dans le sepsis (115).

A ce jour, si l'association entre sepsis et hypophosphorémie est admise, le manque d'études fonctionnelles n'a pas permis d'établir ou de réfuter une causalité. La physiopathologie de l'hypophosphorémie dans le sepsis demande à être davantage explorée.

1.4.1 Éléments en faveur de l'implication du sepsis dans le développement d'une hypophosphorémie

Peu d'études fonctionnelles se sont intéressées aux conséquences du sepsis sur la phosphorémie. En 1972, Doak et al. (10) ont réalisé un modèle de sepsis induit par l'inoculation de *Salmonella Typhimurium*, une bactérie gram négatif, chez le cochon d'Inde pour observer l'évolution de la phosphorémie. Après l'injection bactérienne, ils observaient une diminution progressive de la phosphorémie d'environ 30 à 40% en 5 à 10 jours, et ceci malgré une supplémentation en phosphore.

Une hypothèse physiopathologique est une redistribution du phosphore vers le compartiment intracellulaire sous l'action de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6 et le TNF alpha (7). Il reste néanmoins difficile de distinguer l'effet propre du sepsis sur la phosphorémie, des effets des conséquences du sepsis comme l'acidose.

1.4.2 Éléments en faveur de l'implication de l'hypophosphorémie dans le développement du sepsis

L'étude de Doak et al. (10) précédemment citée visait à évaluer, sur modèle animal, l'impact de la supplémentation en phosphore sur la survie au cours du sepsis. Une infection à *Salmonella typhimurium* a été induite chez deux groupes d'une soixantaine de cochons d'Inde. Après injection de l'agent infectant, les deux groupes ont reçu une supplémentation en phosphore continue au cours des 30 jours de l'étude. Le premier groupe recevait 2,5 fois moins de phosphore que le second. L'observation a montré une survie à 30 jours significativement plus importante dans le groupe fortement supplémenté (90%) que dans le

groupe faiblement supplémenté (46%). Le nombre de leucocytes à 8 jours était significativement plus important dans le groupe fortement supplémenté.

Si cette étude fait l'hypothèse que la supplémentation en phosphore pourrait améliorer la survie au cours de l'infection, l'étude de Craddock et al. (8), réalisée chez l'animal, suggère que l'hypophosphorémie pourrait également favoriser la survenue d'une infection. Vingt-huit chiens ont été dénutris pendant 4 semaines puis renutris à l'aide d'un cathéter central. Dix sujets ont été renutris avec une alimentation riche en phosphore et 18 avec une alimentation pauvre en phosphore. Treize de ces 18 sujets (72%) ont contracté une infection (infections sur cathéter, endocardites, pneumopathies) contre un sur dix (10%) dans le groupe renutris en phosphore.

Si l'on postule que l'hypophosphorémie pourrait favoriser la survenue d'une infection ou en aggraver le pronostic, deux hypothèses physiopathologiques non exclusives sont à considérer. L'hypophosphorémie pourrait avoir une action délétère sur le système immunitaire, et/ou avoir une action sur les agents infectieux.

1.4.2.1 Effet de l'hypophosphorémie sur l'immunité innée

L'étude sur l'animal de Craddock et al. (8) précédemment citée observe une plus grande fréquence d'infections dans le groupe non supplémenté en phosphore. L'analyse fonctionnelle des polynucléaires neutrophiles des sujets montre une corrélation de la fonctionnalité leucocytaire à la phosphorémie. Les polynucléaires neutrophiles des sujets en hypophosphorémie ont un chimiotactisme diminué, une capacité de phagocytose moindre et sont capables de lyser moins de bactéries.

Cette étude suggère que l'hypophosphorémie pourrait altérer les défenses immunitaires innées. Cette notion n'a pas été étayée par d'autres travaux et l'immunologie dans son ensemble ne s'est, à ce jour, pas intéressée à la phosphorémie.

1.4.2.2 Effet de la concentration en phosphore du milieu sur la bactérie : rôle du Pho régulon

L'une des qualités remarquables des bactéries est leur capacité d'adaptation aux conditions changeantes de l'environnement. La compétition pour les nutriments avec d'autres micro-organismes, en particulier dans le sol, où les conditions nutritionnelles sont très variables, a conduit les bactéries à développer des mécanismes pour adapter rapidement leur métabolisme. Le phosphate inorganique est l'un des éléments nutritifs essentiels se trouvant fréquemment en faibles concentrations dans la nature. Les bactéries, ainsi que d'autres organismes comme les levures, ont mis au point plusieurs systèmes pour faire face à la rareté de cet élément nutritif. À ce jour, le mécanisme de réponse à un manque de phosphore le plus étudié est le régulon Phosphate (Pho régulon).

Le Pho régulon désigne un ensemble de mécanismes impliqués dans la régulation du phosphate inorganique de la bactérie. Il a été identifié initialement chez *Escherichia coli* puis dans de nombreuses autres espèces bactériennes (116).

C'est l'un des mécanismes de régulation les plus sensibles et les plus efficaces que possèdent les bactéries. Lorsque la concentration en phosphore dans le milieu extra bactérien est importante ($>4\text{mmol/L}$), le Pho régulon est inhibé. Si le phosphore vient à manquer, l'expression des gènes régulés par le Pho régulon peut être augmentée plus de cent fois (116). Les estimations quant au nombre de gènes dont l'expression est régulée par le phosphate inorganique environnemental varient considérablement. Chez *E.coli*, environ 400 protéines, près de 10% du protéome, seraient sous la dépendance du phosphore environnemental par l'intermédiaire du Pho régulon(117). De nouveaux gènes sous la dépendance du Pho régulon sont découverts chaque année chez différentes bactéries, mais l'ensemble des fonctions et des effets de ces modifications reste encore mal connu.

Fort logiquement, les protéines les plus couramment surexprimées par le Pho régulon sont impliquées dans les mécanismes permettant à la bactérie d'obtenir davantage de phosphore ; soit en augmentant le transport de phosphore vers la bactérie, soit en assimilant le phosphate à partir de molécules comme des phosphates organiques. Mais les modifications phénotypiques peuvent être bien plus complexes et pourraient modifier le comportement de la bactérie et influencer sa pathogénicité et sa virulence.

a) Structure du Pho régulon

Le Pho régulon est constitué d'un ensemble de protéines membranaires et cytosoliques dont on peut distinguer trois parties (figure 9) (118). Un complexe transmembranaire, le pst pour « Phosphorus specific transporter », est composé de 4 sous-unités pstS pstA pstC pstB qui détectent le phosphore extra-bactérien et le transportent activement au niveau cytosolique. Les Pst activent alors PhoU, une protéine cytosolique qui active PhoR. Pho R est une protéine membranaire jouant le rôle de régulateur de la réponse au phosphore extracellulaire en phosphorylant ou déphosphorylant PhoB. PhoB est la protéine de liaison à l'ADN. Lorsque PhoB est phosphorylé, il se fixe au niveau des Pho Box se trouvant dans les zones de l'ADN régulant les gènes sensibles au phosphore extra-bactérien.

Lorsque le phosphore est abondant dans le milieu extérieur, la conformation des pst incite PhoR à être sous sa forme de répresseur. Dans cet état, PhoR inhibe la phosphorylation de PhoB qui reste à la membrane.

Lorsque le phosphore vient à manquer, les pst changent de conformation et n'activent plus PhoU. PhoR passe alors sous sa forme activatrice et phosphoryle PhoB qui va se fixer à l'ADN au niveau des Pho box. PhoB guide alors l'ARN polymérase sur les promoteurs des gènes du régulon Pho et stimule ou inhibe la transcription de ceux-ci, modifiant le métabolisme de la bactérie.

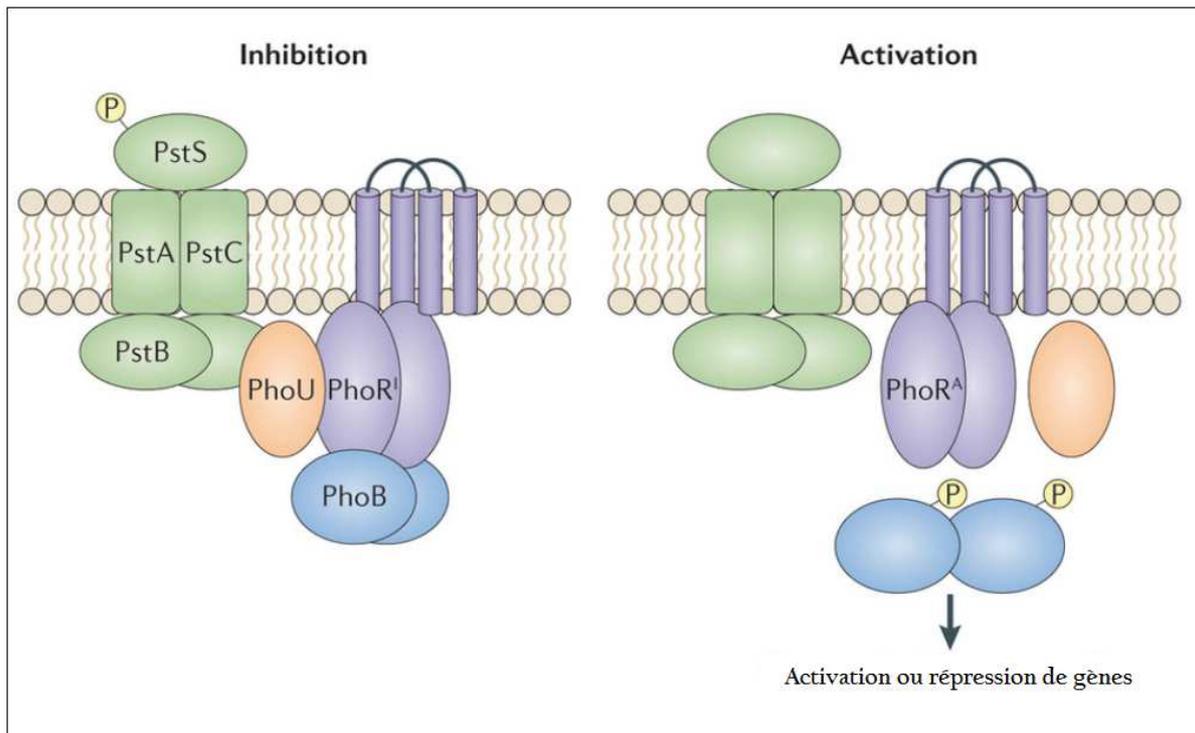


Figure 9. Représentation de l'activation et de l'inhibition du Pho régulon en fonction de la concentration environnementale en phosphore à la membrane bactérienne, d'après McGrath et al. (121).

b) Impact du Pho régulon sur la pathogénicité et la virulence

Plusieurs études rapportent qu'un environnement pauvre en phosphore pourrait augmenter la capacité des bactéries à être infectantes, ou agressives au cours de l'infection. Néanmoins, aucune étude n'a été réalisée chez l'homme ni n'a mis en lien l'hypophosphorémie et l'activation du pho régulon.

Tolérance à l'acidité

Chez un certain nombre d'espèces bactériennes, le Pho régulon est en mesure de répondre à l'acidité externe en contrôlant la transcription de gènes importants dans la résistance au choc acide. Chez *E.coli* par exemple, l'activation du gène ASR est sous l'action de PhoB. La protéine ASR a un rôle dans la protection des protéines membranaires contre les effets délétères des environnements à faible pH, tels que ceux de l'estomac ou de l'intestin. Un environnement faible en phosphate pourrait ainsi faciliter certaines infections digestives (119,120).

Production de toxines

Les toxines sont des substances toxiques élaborées par certaines bactéries, leur conférant un pouvoir pathogène. Plusieurs familles bactériennes sécrètent des exotoxines dans les tissus qu'elles colonisent. D'autres conservent en elles-mêmes la plus grande partie des composés toxiques, les endotoxines, qui ne sont libérées que lors de la lyse bactérienne.

Le Pho régulon semble impliqué dans la régulation de la production de toxines par la bactérie, soit en l'inhibant soit en la stimulant. Chez *Vibrio cholerae*, lorsque le phosphore environnemental est limité, la cascade de régulation conduisant à la production des toxines cholériques est réprimée par PhoB (121). Inversement, chez *Pseudomonas aeruginosa*, la production de toxines pyocyanines est activée par PhoB. Un environnement pauvre en phosphore voit alors une surproduction de ces toxines, potentiellement délétères pour l'hôte (122,123).

D'une bactérie commensale à une bactérie pathogène

L'organisme humain est colonisé dès la naissance par de très nombreuses bactéries avec lesquelles il vit la plupart du temps en parfaite harmonie. À l'occasion de circonstances favorables comme une lésion tissulaire, une baisse des défenses immunitaires, ou une désorganisation de la flore bactérienne, certaines bactéries peuvent quitter leur état de commensalité pour devenir pathogènes pour l'hôte.

Certains auteurs suggèrent que *P.aeruginosa* utiliserait le déficit en phosphore comme un signal environnemental de traumatisme de l'hôte pour passer d'un phénotype commensal non virulent à un phénotype agressif potentiellement léthal (122,123). De façon similaire, l'activation du régulon Pho pourrait induire le décalage de *Bacteroides fragilis* d'un état de symbiose dans l'intestin à la pathogénicité (124).

Formation de biofilm

Les biofilms sont des matrices de polymères extracellulaires produites par les bactéries et regroupant différentes populations microbiennes (bactéries, champignons, algues, protozoaires) souvent en symbiose. Cet environnement confère aux micro-organismes de nombreux avantages comme une meilleure tolérance aux stress environnementaux, une

meilleure gestion des nutriments et une plus grande résistance aux agents antimicrobiens. L'influence du Pho régulon sur la formation de biofilm est variable suivant les espèces et les souches bactériennes. Elle a été décrite chez les *Pseudomonas*, chez *Proteus mirabilis*, chez *E. coli* et chez *V. cholerae* (125–127).

Résistance aux composés antimicrobiens

Outre l'influence du Pho régulon sur la production de biofilm et donc sur l'accessibilité des antiseptiques et antibiotiques aux bactéries, des mécanismes de résistance aux composés antimicrobiens liés à l'environnement en phosphore ont été identifiés. Chez *M. tuberculosis*, l'inactivation du pho régulon augmente la sensibilité à la rifampicine et au pyrazinamide (128). Chez *E.coli*, l'inactivation du pho régulon chez des souches portant des mutations sur les pst augmente la sensibilité à la vancomycine (129). Chez les streptomycètes, une famille de bactéries de l'environnement non pathogènes pour l'homme, la concentration en phosphore est capable de réguler, dans une large mesure, la résistance à la vancomycine (130). Un *S.coelicolor* mutant pour PhoP a été montré pour être au moins dix fois plus résistant à la vancomycine que la souche de type sauvage (131).

2 Étude rétrospective au CHU de Brest

2.1 Introduction

Le préambule de ce travail de thèse a permis de parcourir l'état des connaissances sur les relations entre hypophosphorémie et sepsis. Il nous apprend que :

- La phosphorémie est un paramètre peu étudié.
- L'hypophosphorémie est fréquemment associée au sepsis.
- L'étude ex vivo des cellules de l'immunité au cours de l'hypophosphorémie observe une dysfonction leucocytaire.
- Les études bactériologiques montrent qu'un environnement pauvre en phosphore augmenterait la virulence et la pathogénicité des bactéries.
- Les modèles animaux montrent que l'hypophosphorémie pourrait être un facteur de risque d'infection et un facteur de risque de décès dans le sepsis et que la supplémentation en phosphore diminuerait ces risques.
- Aucun essai thérapeutique d'envergure n'a été mené sur l'intérêt de la supplémentation en phosphore chez l'homme.
- Aucune entité scientifique ne s'est prononcée quant aux indications de la supplémentation en phosphore.
- Les pratiques cliniques concernant le suivi de la phosphorémie et de la supplémentation en phosphore sont très hétérogènes. Le sepsis ne semble pas être une situation clinique qui encourage les cliniciens à se préoccuper de la phosphorémie.

Cette revue des connaissances incite à étudier davantage les relations entre phosphorémie et infection en pathologie humaine. Une meilleure connaissance des conséquences de l'hypophosphorémie pourrait avoir un impact majeur sur la prise en charge des patients.

Ce travail de thèse s'inscrit dans la volonté d'étudier l'association entre hypophosphorémie et décès dans le sepsis, avec rigueur et en cherchant à minimiser autant que possible les biais méthodologiques, malgré les contraintes inhérentes au caractère rétrospectif de l'étude.

2.2 Association entre hypophosphorémie et décès

Plusieurs études se sont intéressées à l'association entre hypophosphorémie et décès avec des résultats divers. L'hypophosphorémie est associée à une mortalité élevée chez les patients hospitalisés soins intensifs chirurgicaux (26), chez une les patients atteints d'hépatites fulminantes (132) et dans l'ensemble des services d'un hôpital d'Afrique du Sud (133). Cependant, il n'a pas été réalisé d'analyse prenant en compte les facteurs de confusion dans aucune de ces trois études. D'autres études n'ont pas retrouvé d'association significative entre décès et hypophosphorémie après chirurgie cardiaque (33), au cours de l'acidocétose diabétique (134) ni chez les patients de soins intensifs pédiatriques (135). Une étude chez une population de patients hospitalisés en soins intensifs montre une association entre hypophosphorémie et décès, mais l'ajustement des résultats aux facteurs de risque connus de décès n'a pas retrouvé de rôle indépendant de l'hypophosphorémie sur la mortalité globale (136).

Une seule étude s'est intéressée à l'association entre hypophosphorémie et décès dans le sepsis (115). Elle met en évidence qu'une hypophosphorémie sévère dans le sepsis ($<0,32$ mmol/L) est significativement associée à une plus grande mortalité, et que cette association est indépendante de l'âge, du sexe, du taux d'hémoglobine et de la calcémie (odds ratio = 7,98). Si les résultats sont intéressants, l'étude souffre de plusieurs limites méthodologiques. Sur 6190 patients infectés inclus dans l'étude, seuls 55 sont analysés, et les modalités d'exclusion y sont peu développées. Au cours du sepsis, 21 sur 26 (80,8%) patients en hypophosphorémie sévère sont décédés contre 10 sur 29 (34,5%) dans le groupe contrôle. La mortalité très élevée de la population analysée suggère qu'il s'agit ici d'une population particulière, probablement différente de la population globale des patients infectés. Ces résultats, bien qu'intéressants, sont difficilement généralisables à une population clinique. D'autres éléments de l'étude sont méthodologiquement discutables comme le grand nombre de covariables analysées pour un faible nombre de sujets ou la pertinence des facteurs de confusion choisis.

Nous avons donc cherché à reproduire ces premiers résultats auprès de patients de notre centre hospitalier.

2.3 Étude préliminaire

Afin d'évaluer la faisabilité d'une étude rétrospective s'intéressant à l'association entre hypophosphorémie et décès dans le sepsis au CHU de Brest, nous avons réalisé une étude préliminaire descriptive.

Tous les patients du CHRU de Brest ayant eu une hémoculture positive entre le 1er juin 2014 et le 31 décembre 2015 ont été inclus. Le diagramme de flux est présenté figure 10. Seule la première hémoculture positive pour un même patient sera considérée. Sur les 1238 patients inclus, 527 ont bénéficié d'un dosage de la phosphorémie dans les 72 heures avant ou après leur première hémoculture positive. Parmi eux, 389 patients présentaient réellement une infection clinique. Cent huit patients étaient en hypophosphorémie ($<0,8\text{mmol/L}$) pour 27 décès au cours de l'hospitalisation (25%), 38 en hyperphosphorémie ($>1,5\text{mmol/L}$) pour 15 décès (39,5%), 243 en normophosphorémie pour 34 décès (14%).

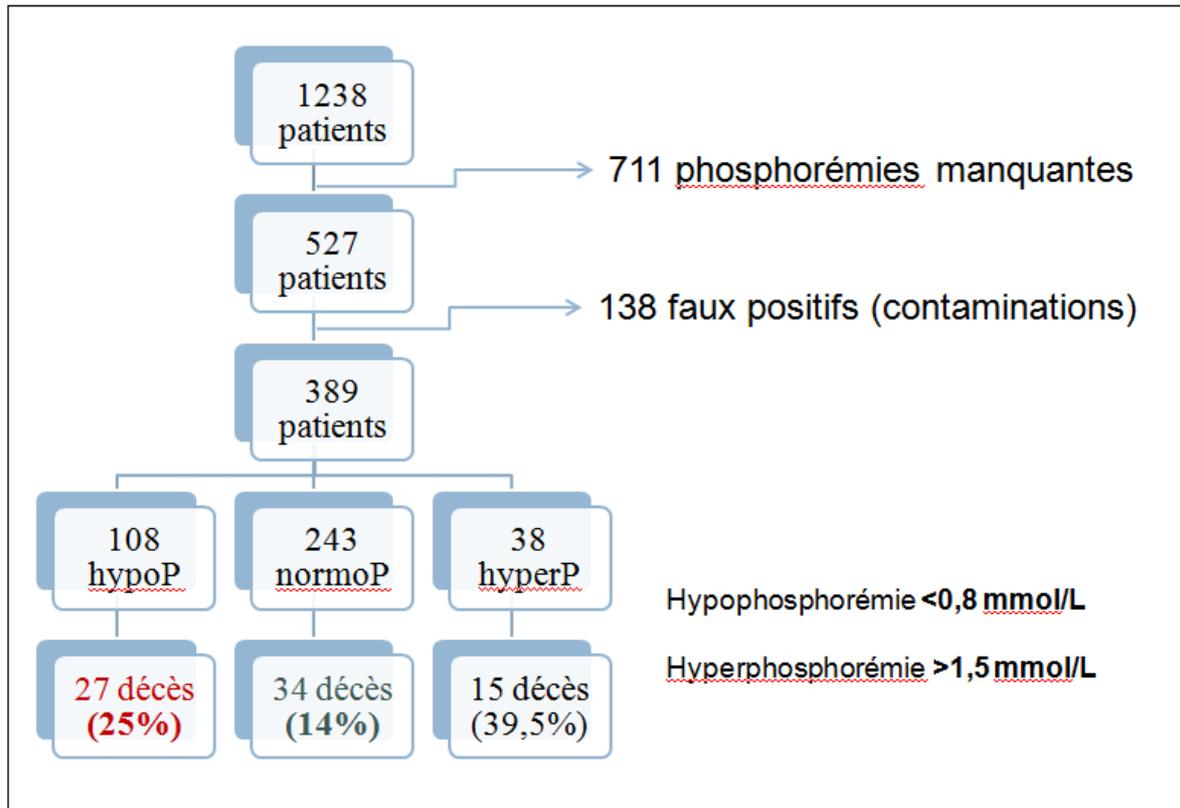


Figure 10. Diagramme de flux de l'étude préliminaire réalisée au CHU de Brest.

Il existe, dans cette étude préliminaire, des différences de mortalité en fonction de la phosphorémie qui encouragent à poursuivre l'étude de cette association. Trois enseignements sur la méthodologie à employer ont émergé de cette étude préliminaire :

- L'étude doit être réalisée au sein d'une population homogène ayant un fort taux de dosage en phosphore. Il est nécessaire d'étudier une sous-population : le nombre important de données manquantes et l'inconnue sur la motivation des dosages de la phosphorémie peuvent engendrer un biais de sélection.
- Il est nécessaire d'analyser conjointement la phosphorémie et les facteurs de confusion, c'est-à-dire les paramètres pouvant influencer sur le critère de jugement (le décès dans le sepsis), ou le paramètre étudié (la phosphorémie). Le risque de décès lié à la phosphorémie sera ajusté sur les facteurs de confusion pour déterminer l'effet sur le décès attribuable à la phosphorémie.

- Il est nécessaire de déterminer une durée standardisée pour l'observation du critère de jugement. La durée d'hospitalisation varie d'un patient à l'autre. Plus longtemps un patient est hospitalisé, plus il a de risque de décéder dans la période.

2.4 Détermination des modalités de l'étude

2.4.1 Choix de la sous-population

La population de l'étude doit avoir pour propriétés :

- Un dosage fréquent de la phosphorémie, pour limiter le nombre de données manquantes.
- D'être susceptible de contracter des infections, afin d'avoir un nombre de patients inclus suffisant.
- D'avoir une probabilité relativement importante de présenter le critère de jugement : le décès.

L'analyse des services fréquemment prescripteurs de phosphorémies fait ressortir trois populations : les patients de soins intensifs adultes, les patients d'hématologie, les patients de néphrologie. Le caractère extrêmement fluctuant de la phosphorémie dans les services de néphrologie au gré de la thérapeutique nous encourage à ne pas conserver cette population (figure 11).

Deux études distinctes seront ainsi menées : une étude sur une population de soins intensifs adultes et une étude sur une population d'hématologie adulte.

Les services de soins intensifs inclus sont les services de réanimation adultes et les services rattachés à un service de réanimation. Dans un souci d'homogénéité des patients inclus, sont exclus les services de soins intensifs rattachés à un service de médecine : soins intensifs hématologiques, soins intensifs cardiologiques, soins intensifs néphrologiques, soins intensifs neurovasculaires, déchocage. Sont inclus les services de réanimation médicale, réanimation chirurgicale, soins intensifs de chirurgie cardio-thoracique et vasculaire, soins intensifs de neurochirurgie et les unités de soins continus médicaux et chirurgicaux.

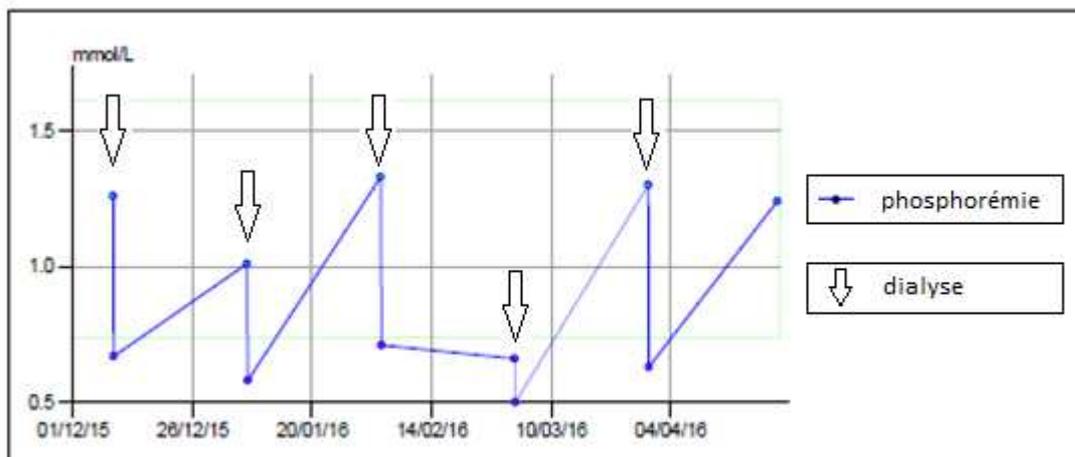


Figure 11. Variation de la phosphorémie chez un patient de néphrologie dialysé. Chaque nouvelle dialyse voit une diminution brutale de la phosphorémie.

2.4.2 Choix des facteurs de confusion

Les facteurs de confusion sont les paramètres pouvant être associés à la fois au critère de jugement (le décès dans le sepsis) et au paramètre étudié (la phosphorémie). Le risque de décès lié à la phosphorémie sera ajusté sur les facteurs de confusion pour déterminer l'effet sur le décès attribuable à la phosphorémie, toutes conditions égales par ailleurs.

Une étude de grande envergure répertorie les facteurs de risque de décès dans le sepsis (137). Nous avons fait le choix de conserver ceux qui étaient statistiquement significatifs : un cancer actif, une insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV, la cirrhose hépatique, la prise d'immunosuppresseurs, l'âge, la ventilation mécanique et l'hémodialyse.

Les facteurs pouvant influencer sur la phosphorémie sont le recours aux amines vasoactives, la nutrition parentérale, l'insuffisance rénale évaluée par la créatininémie et le CKD épi, le pH sanguin qui sera approché par la réserve alcaline, la dénutrition évaluée par l'albuminémie et la supplémentation en phosphore.

Deux limites importantes dans le choix des facteurs de confusion nous ont été imposées par l'indisponibilité de certaines données, ce qui est une difficulté inhérente à l'analyse rétrospective. Une gazométrie a trop rarement été réalisée pour pouvoir intégrer le pH sanguin dans les facteurs de confusion. Nous avons choisi d'approcher le bilan acido-basique par la réserve alcaline. Le poids des patients au moment de l'infection n'a pu être recueilli par

manque de donnée. Ce dernier aurait permis en plus de l'albuminémie souvent abaissée au cours de l'infection d'approcher l'état nutritionnel des patients.

2.4.3 Choix d'une durée standardisée pour l'étude

Une durée standardisée est préférable à la durée d'hospitalisation. Plus un patient est hospitalisé longtemps, plus sa probabilité de décès au cours de la période étudiée augmente. Pour éviter ce biais, l'étude de la mortalité à 90 jours a été choisie. Cette durée, par rapport à la mortalité à 28 jours, présente l'avantage de ne pas négliger les effets délétères de l'infection à moyen terme (138,139).

2.4.4 Autres choix

2.4.4.1 Hémoculture

Le recrutement de la population infectée est réalisé à partir des hémocultures positives. Ce procédé permet de recruter des patients dont l'infection est grave et documentée, avec un critère dont l'application systématique à une population est aisée. Il a l'inconvénient qu'une partie importante des infections ne se solde pas par une septicémie ou que celle-ci ne soit pas détectée par les hémocultures. L'étude s'intéresse ainsi à une population particulière d'infections que sont les infections à hémoculture positive.

2.4.4.2 Infection clinique

Seules les hémocultures positives pour lesquelles une infection clinique a été admise par les services de soins ont été conservées à l'analyse. En effet, les hémocultures présentent de fréquents faux positifs par contamination au moment du prélèvement. Seules les infections confirmées ont été retenues dans l'analyse.

2.4.4.3 Délais entre hémoculture et phosphorémie

La réalisation d'une phosphorémie étant sans rapport avec le prélèvement de l'hémoculture, ces deux examens sont rarement concomitants. Il nous faut déterminer la distance acceptable entre hémoculture et phosphorémie. La durée de 72h avant à 72h après le prélèvement de l'hémoculture positive a été choisie à priori. Cette durée offre un compromis acceptable, dans le cadre d'une analyse rétrospective, entre les variations physiopathologiques du phosphore et les pratiques cliniques.

2.5 Article

Hypophosphatemia: a new independent risk factor for 90-day mortality in critically ill patients with sepsis.

Introduction

Severe sepsis and septic shock are among the leading causes of death in critically ill patients. To date, severe sepsis and septic shock are still a challenge for modern medicine (1) and their incidence is increasing (2,3), probably due to population ageing and an increasing prevalence of chronic diseases (4). No new effective medical therapy or decisive diagnostic tool has been found in recent decades. Therefore, international guidelines call for new lines of investigation on the pathophysiology, diagnosis and treatment of sepsis in order to improve its management and overall survival (5).

Hypophosphatemia frequently occurs during sepsis (6,7) but its symptoms and clinical outcomes are poorly understood. Animal testing suggests that hypophosphatemia leads to an acquired dysfunction of leukocytes, thus promoting infections (8) and increased death through sepsis (9). A study based on a relatively small number of patients reports that severe hypophosphatemia may lead to significantly increased mortality during sepsis (10).

Hypophosphatemia is frequently observed among intensive care patients; its prevalence can reach 28.8% of patients in a surgical intensive care unit (11). Many causes are found to explain hypophosphatemia in critically ill patients: it often develops in the postoperative phase and can be caused by malnutrition, acid-base imbalance (alkalosis or acidosis), parenteral nutrition, use of vasopressor agents or intensive fluid and electrolyte therapy (12,13). Although most patients with hypophosphatemia have no specific symptoms, fatal complications have been reported. An impaired energy metabolism due to hypophosphatemia is a mechanism commonly reported to leading to cellular dysfunction in multiple organs. Thus, hypophosphatemia might be associated with a dysfunction of respiratory muscles,

potentially resulting in acute respiratory failure and weaning problems (14–16). Hypophosphatemia can also lead to myocardial dysfunction and arrhythmias (17–20).

Because of the current paucity of evidence, serum phosphate levels are not routinely measured in every critically ill patient. The impact of hypophosphatemia on mortality during sepsis in critically ill patients is still largely unknown, and several authors stress the need for new data on morbidity and mortality in hypophosphatemia (12,13) justifying rigorous studies to develop guidelines on monitoring and supplementation in patients with hypophosphatemia in intensive care.

The aim of this study was to investigate the association between hypophosphatemia and mortality in critically ill patients with sepsis.

Methods

Setting and study population

We performed a single center retrospective observational study in the intensive care units (ICU) of the Brest University Hospital. The research was approved by the local Research Ethics Committee in accordance with French legislation. All patients admitted to medical, surgical, cardiothoracic or neurosurgical intensive care units between June 1, 2014 and December 31, 2015 were screened for inclusion. Patients were Included when over 18 years of age with a positive blood culture with sepsis diagnosis during hospitalization. In the event of a patient having several positive blood cultures over the period studied, the first positive culture was considered.

Phosphatemia were measured using a phosphomolybdate complex colorimetric technique (ADVIA[®] 1800 Siemens Healthcare Diagnostics). The phosphatemia measured on the date closest to the positive blood culture in a 72 hours window before and after the positive culture was selected. Hypophosphatemia was defined as a measure of phosphatemia strictly below 0.8 mmol/L.

Data collection

Clinical and biological data were collected from the patient records. The following data were collected: date and time of the positive blood culture, isolated microorganisms, anatomic location of the infection, and whether the infection was community-acquired or hospital-acquired.

Several variables were previously reported as significantly associated with death in sepsis (21): (i) malignant cancer or hematologic malignancy active or in remission diagnosed during the 5 last years, (ii) heart failure (New York Heart Association class III-IV), (iii) immunosuppression (administration of steroid treatment within the 6 months prior to ICU admission [at least 0,3 mg/kg per day of a prednisolone equivalent for at least 1 month], severe malnutrition, congenital immunohumoral or cellular immune deficiency status, chemotherapy in the 6 months prior ICU admission), (iv) liver cirrhosis, (v) age, (vi) use of mechanical ventilation, (vii) use of hemodialysis, (viii) use of vasoactive amines and (ix) the simplified acute physiology score (SAPS II).

The variables that may affect phosphatemia levels were also collected (12,13): nutrition status, blood pH, age, phosphorus supplementation, renal function and parenteral nutrition. Albuminemia was used as a marker of nutritional status. Blood pH was lacking for many patients and therefore approached by bicarbonate concentration. Kidney function was assessed by serum creatinine, CKD-epi, and the use of hemodialysis. Phosphorus supplementation was taken into account both before and after the positive blood culture (in the previous 30 days and within the 90 days of the study).

Serum phosphate concentration the closest to the positive blood culture was used to define the patient's phosphatemia at the time of infection. Sex, length of stay in ICU and the date of death were also collected.

Statistical analysis

Results were reported as medians (interquartile range) for continuous data, and as proportions for categorical data. The primary endpoint was 90-day mortality following positive blood culture. Phosphatemia was transformed through splitting in two classes with a cut-off of 0.8 mmol/L.

To evaluate the relationship between patients' characteristics and their phosphatemia status, all variables were examined by univariate analysis using the chi-square test for proportions when applicable, or the Fisher's exact test. The Student t-test was used for normally distributed continuous variables, and the Wilcoxon rank sum test for non-normally distributed outcomes.

We performed a univariate survival analysis *via* Kaplan-Meier estimator for comparison between groups according to phosphatemia status while a Log-rank test was used to compare the two unadjusted survival distributions. To study the independent association of hypophosphatemia and the primary endpoint, we conducted a multivariate survival analysis by Cox proportional hazard regression model which allows an estimation of hazard ratios (HR) that are comparable to relative risks and have similar interpretation. To obtain adjusted, known or assumed confounding factors were included in a complete model: the known causes of change in phosphate levels (malnutrition, acid-base blood balance, age, phosphorus supplementation, parenteral nutrition, and renal function) and the known risk factor for death in sepsis (malignant cancer or blood disease, NYHA (New York Heart Association) class III or IV heart failure, immunosuppression, cirrhosis, age, use of mechanical ventilation, use of hemodialysis, use of vasoactive amines, and SAPS II (simplified acute physiology score II) were used to fit the complete model to the data. The final model was determined using a bidirectional stepwise variable selection approach.

All analyses were performed using the R software (version 3.3.1), a p value of 0.050 was considered statistically significant.

Results

From June 1st 2014 through December 31st 2015, 203 out of 3783 ICU patients met the inclusion criteria (Figure 1). Data about the primary endpoint were available for all patients, phosphatemia at the onset of sepsis was lacking for 10 patients (less than 5% of the population). Thus a total of 193 patients were analyzed, their clinical and biochemical characteristics according to phosphate blood levels are shown in Table I while all recorded characteristics of the infections are shown in Table II.

The 90-day mortality following onset of sepsis was higher in the hypophosphatemia group (Table I). The Kaplan-Meier survival curves are shown in Figure 2. Survival was significantly lower in patients with hypophosphatemia ($p < 0.050$). The variables used to develop the final multivariate survival model are shown in the Figure 3 forest-plot. Hypophosphatemia was significantly associated with a two-fold risk of 90-day mortality in critically ill patients with sepsis ($p = 0.013$; HR = 2.10 [1.17 – 3.80]). SAPS II, immunosuppression, need for hemodialysis, mechanical ventilation, or phosphorus supplementation before sepsis were all significantly associated with an increased risk of 90-day mortality following the onset of sepsis. However age and hospital acquired infections were not.

Discussion

We performed a retrospective observational study on a cohort of patients admitted to Brest University Hospital ICU who developed sepsis, to investigate the association between hypophosphatemia and the 90-day mortality. Numerous studies suggested that patients who survive sepsis remain at risk for death in the following months, we thus chose the 90-day mortality as the primary endpoint rather than the intrahospital mortality (22).

We observed that hypophosphatemia is independently associated with the 90-day mortality in ICU patients with sepsis, with an approximately twofold increase in the risk of death (HR = 2.10 [1.17 – 3.80]; $p = 0.013$). Lower phosphate levels were associated with higher mortality in the univariate descriptive analysis. These results were confirmed through a multivariate analysis including the confounding factors associated with hypophosphatemia and the risk factors for death during sepsis.

Previous studies reported a link between hypophosphatemia and a higher risk of death (10,11,23–25); more specifically Shor et al. (10) reported significantly higher mortality rates associated with hypophosphatemia in patients with sepsis. These authors defined severe hypophosphatemia as phosphate serum concentrations below 1 mg/dL (0.32 mmol/L) and reported high mortality rates; 80.8% in the hypophosphatemia group, 34.5% for the patients with serum phosphate over 0.3 mmol/L. However a methodological shortcoming of this study must be taken into account: among the 6.190 patients whose charts were reviewed, only 55 were analyzed. Considering the lack of information regarding patients selection, this could

result in a selection bias. Sankaran et al.(25) studied 302 ICU patients admitted for bacterial pneumonia, and reported higher mortality rates in the hypophosphatemia group (31.9% versus 13.2%, $p<0.001$). Zazzo et al.(11) conducted a prospective study in 208 critically ill surgical ICU patients, they reported significantly higher mortality rates (30% versus 15.2%, $p<0.5$) in the group of patients with hypophosphatemia (<0.8 mmol/L) (28.8% of total patients). . However, these studies did not take into account the severity of illness thus could not allow to estimate the independent association between hypophosphatemia and mortality. To our knowledge, our study is the first one to describe the independent association between hypophosphatemia and mortality in ICU patients with sepsis.

Two recent studies assessed the independent association between hypophosphatemia and mortality, in cohorts of ICU patients respectively treated (27) or not (26) with continuous renal replacement therapy. On the opposite of our study, they found no association between hypophosphatemia and mortality after adjustment for potential confounding factors, including illness severity. This discrepancy could be explained by the difference between the populations studied: the significant association of hypophosphatemia and mortality shown in ICU patients with sepsis in our study may not apply to the entire ICU patients population, but be specific to patients with sepsis.

The association that we found between hypophosphatemia and an increased risk of death give no information whether low serum phosphate levels affect survival or whether phosphatemia is merely a marker of illness severity. Two pathophysiological mechanisms could explain an effect of hypophosphatemia on survival. First, hypophosphatemia has been shown to cause leukocyte dysfunction in animals (8). I.e. neutrophils of dogs with hypophosphatemia show a decrease in chemotaxis, phagocytosis and bacterial lysis ability. Secondly, hypophosphatemia could increase bacterial virulence. In vitro and animal studies revealed an increased tolerance of bacteria to acidic environment in the presence of low phosphate concentrations, which could facilitate digestive tract infections (28,29). Low phosphate concentrations lead to more toxin production in *Pseudomonas* (30,31), an increase in virulence and survival of *Bacteroides fragilis* in peritoneal abscesses (32), and increased resistance to antibiotics (33,34).

Our study provides a new approach on the relation between hypophosphatemia and death in sepsis; First we assessed the independent association between hypophosphatemia and mortality after adjustments for (i) illness severity, (ii) confounding factors linked to changes in serum phosphate levels or linked to risk of death in patients with sepsis, and (iii) therapeutic interventions such as parenteral nutrition and phosphorus supplementation. Secondly, the homogenous nature of the cohort of our study allows an easier comparison to other populations of ICU patients with sepsis. A limitation of our study includes its retrospective design, with the potential for systematic errors and bias. However, all data were measured independently during patients stay in ICU and were later collected quite exhaustively. Only one center was studied, and our results may not be generalizable. Anyway, the risk factors significantly associated with mortality in our final model (immunosuppression, need for hemodialysis or mechanical ventilation, SAPS II) are consistent with those published in the literature. A phosphorus supplementation prescribed before the onset of sepsis is also significantly associated with 90-day mortality in our results; it could be a marker of a preexistent hypophosphatemia for this group of patients.

To confirm our findings, further studies are warranted. First, a prospective study should be performed in critically ill patients with sepsis to fully assess the risk associated with hypophosphatemia in these patients and address the inherent shortcomings of our retrospective study. Secondly, to examine the effect of hypophosphatemia on innate immunity, a functional analysis of patients' leukocytes could be performed. Finally, data on the therapeutic efficacy of phosphorus supplementation remaining scarce, a clinical trial of the efficacy of phosphorus supplementation in ICU patients with sepsis should be considered.

Conclusion

This study provides original data on the association between hypophosphatemia and risk of death in critically ill patients. Our results show that hypophosphatemia is independently associated with 90-day mortality in ICU patients with sepsis, with an approximately twofold increase in the risk of death. This study adds a new independent risk factor for death in sepsis, and raises the question of the value of phosphorus supplementation in critically ill patients with sepsis.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests

References

1. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 21 nov 2013;369(21):2063.
2. Seymour CW, Rea TD, Kahn JM, Walkey AJ, Yealy DM, Angus DC. Severe sepsis in pre-hospital emergency care: analysis of incidence, care, and outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 déc 2012;186(12):1264–71.
3. Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA.* 2 avr 2014;311(13):1308–16.
4. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med.* janv 2006;34(1):15–21.
5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* févr 2013;41(2):580–637.
6. 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.* janv 1998;104(1):40–7.
7. Riedler GF, Scheitlin WA. Hypophosphataemia in septicaemia: higher incidence in gram-negative than in gram-positive infections. *Br Med J.* 22 mars 1969;1(5646):753–6.
8. Craddock PR, Yawata Y, VanSanten L, Gilberstadt S, Silvis S, Jacob HS. Acquired phagocyte dysfunction. A complication of the hypophosphatemia of parenteral hyperalimentation. *N Engl J Med.* 20 juin 1974;290(25):1403–7.
9. Doak RL, Garner GB, Huebner PF, O'Dell BL. Effect of dietary phosphorus on blood phosphorus and leukocyte levels in experimental salmonellosis. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N.* déc 1972;141(3):953–7.
10. Shor R, Halabe A, Rishver S, Tilis Y, Matas Z, Fux A, et al. Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor. *Ann Clin Lab Sci.* 2006;36(1):67–72.
11. 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.* oct 1995;21(10):826–31.
12. Amanzadeh J, Reilly RF. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol.* mars 2006;2(3):136–48.

13. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, Roos AN, Spronk PE, Schultz MJ. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. *Crit Care*. 2010;14(4):R147.
14. Aubier M, Murciano D, Lecocguic Y, Viires N, Jacquens Y, Squara P, et al. Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 15 août 1985;313(7):420–4.
15. Gravelyn TR, Brophy N, Siegert C, Peters-Golden M. Hypophosphatemia-associated respiratory muscle weakness in a general inpatient population. *Am J Med*. mai 1988;84(5):870–6.
16. Agusti AG, Torres A, Estopa R, Agustividal A. Hypophosphatemia as a cause of failed weaning: the importance of metabolic factors. *Crit Care Med*. févr 1984;12(2):142–3.
17. O'Connor LR, Wheeler WS, Bethune JE. Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man. *N Engl J Med*. 27 oct 1977;297(17):901–3.
18. Brautbar N, Baczynski R, Carpenter C, Massry SG. Effects of Phosphate Depletion on the Myocardium. In: Massry SG, Letteri JM, Ritz E, éditeurs. *Regulation of Phosphate and Mineral Metabolism* [Internet]. Springer US; 1982 [cité 28 févr 2017]. p. 199–207. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4684-4259-5_26
19. Ognibene A, Ciniglio R, Greifenstein A, Jarjoura D, Cugino A, Blend D, et al. Ventricular tachycardia in acute myocardial infarction: the role of hypophosphatemia. *South Med J*. janv 1994;87(1):65–9.
20. Schwartz A, Gurman G, Cohen G, Gilutz H, Brill S, Schily M, et al. Association between hypophosphatemia and cardiac arrhythmias in the early stages of sepsis. *Eur J Intern Med*. oct 2002;13(7):434.
21. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2 déc 2009;302(21):2323–9.
22. Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med*. mai 2010;38(5):1276–83.
23. Chung PY, Sitrin MD, Te HS. Serum phosphorus levels predict clinical outcome in fulminant hepatic failure. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. mars 2003;9(3):248–53.
24. Hoffmann M, Zemlin AE, Meyer WP, Erasmus RT. Hypophosphataemia at a large academic hospital in South Africa. *J Clin Pathol*. oct 2008;61(10):1104–7.
25. Sankaran RT, Mattana J, Pollack S, Bhat P, Ahuja T, Patel A, et al. Laboratory abnormalities in patients with bacterial pneumonia. *Chest*. mars 1997;111(3):595–600.

26. Suzuki S, Egi M, Schneider AG, Bellomo R, Hart GK, Hegarty C. Hypophosphatemia in critically ill patients. *J Crit Care.* août 2013;28(4):536.e9-19.
27. Demirjian S, Teo BW, Guzman JA, Heyka RJ, Paganini EP, Fissell WH, et al. Hypophosphatemia during continuous hemodialysis is associated with prolonged respiratory failure in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* nov 2011;26(11):3508–14.
28. Suziedelienė E, Suziedėlis K, Garbenciūtė V, Normark S. The acid-inducible *asr* gene in *Escherichia coli*: transcriptional control by the *phoBR* operon. *J Bacteriol.* avr 1999;181(7):2084–93.
29. Gajiwala KS, Burley SK. HDEA, a periplasmic protein that supports acid resistance in pathogenic enteric bacteria. *J Mol Biol.* 21 janv 2000;295(3):605–12.
30. Jensen V, Löns D, Zaoui C, Bredenbruch F, Meissner A, Dieterich G, et al. RhlR expression in *Pseudomonas aeruginosa* is modulated by the *Pseudomonas* quinolone signal via PhoB-dependent and -independent pathways. *J Bacteriol.* déc 2006;188(24):8601–6.
31. Zaborin A, Gerdes S, Holbrook C, Liu DC, Zaborina OY, Alverdy JC. *Pseudomonas aeruginosa* overrides the virulence inducing effect of opioids when it senses an abundance of phosphate. *PloS One.* 2012;7(4):e34883.
32. Wakimoto S, Nakayama-Imaohji H, Ichimura M, Morita H, Hirakawa H, Hayashi T, et al. PhoB regulates the survival of *Bacteroides fragilis* in peritoneal abscesses. *PloS One.* 2013;8(1):e53829.
33. Shi W, Zhang Y. PhoY2 but not PhoY1 is the PhoU homologue involved in persisters in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother.* juin 2010;65(6):1237–42.
34. Santos-Beneit F, Fernández-Martínez LT, Rodríguez-García A, Rodríguez García A, Martín-Martín S, Ordóñez-Robles M, et al. Transcriptional response to vancomycin in a highly vancomycin-resistant *Streptomyces coelicolor* mutant. *Future Microbiol.* 2014;9(5):603–22.

Table 1

	P<0.8 mmol/L	P>0.8 mmol/L	p value
Number	54	139	n/a
Demographics			
Age (years)	60 (51 – 67)	63 (52 – 72)	0.26
Gender, male	34 (63,0%)	106 (76,3%)	0.09
Comorbidities			
Heart failure ^a	0 (0%)	12 (8.6%)	<0.05
Malignancy ^b	24 (36,0%)	54 (38.8%)	0.58
Immunocompromised state ^c	16 (29.6%)	22 (15.8%)	<0.05
Hepatic cirrhosis	5 (9.3%)	10 (7.2%)	0.76
Reasons of ICU admission			
			0.07
Suspected infection	30 (55.5%)	53 (38.1%)	
Renal failure	2 (3.7%)	4 (2.9%)	
Neurology	1 (1.9%)	23 (16.5%)	
Cardiopulmonary resuscitation	2 (3.7%)	6 (4.3%)	
Hemorrhagic shock	2 (3.7%)	4 (2.9%)	
Trauma	5 (9.3%)	14 (10.1%)	
Postoperative	4 (7.4%)	18 (13,0%)	
Treatment on ICU			
Mechanical ventilation	31 (57.4%)	112 (80.6 %)	<0.05
Catecholamine	29 (53.7%)	80 (57.6%)	0.75
Dialysis	12 (22.2%)	25 (18.0%)	0.64
Parenteral nutrition	22 (40.7%)	52 (37.4%)	0.79
P suppl. before infection	9 (16.7%)	17 (12.2%)	0.56
P suppl. after infection	35 (64.8%)	33 (23.7%)	<0.05
Laboratory results ^d			
Creatinin (µmol/L)	61 (46 – 101)	77 (52 – 138)	0.05
CKD-epi (mL/min/1,73m ²)	96 (67 – 109)	86 (39 – 109)	0.14
Albumin (g/L)	26 (21 – 31)	25 (21 – 32)	0.80
Bicarbonate (mmol/L)	26 (23 – 28)	26 (22 – 28)	0.97
SAPS II	34 (29 – 44)	39 (28 – 50)	0.19
Length of hospital stay (days)	29 (15 – 39)	35 (19 – 59)	0.02
Mortality day 90	21 (38.9%)	29 (20.9%)	<0.05

Data presented as median (interquartile range) or number (percentage), where appropriate.

^a Heart failure was defined as chronic cardiovascular insufficiency (New York Heart Association class 3 or 4)

^b Malignancy included both metastatic and hematologic malignancies

^c Immunocompromised state was defined as having acquired immunodeficiency syndrome, current use of corticosteroids in high doses (equivalent to prednisolone of >75mg/day), current use of immunosuppressive drugs, current use of antineoplastic drugs, hematologic malignancy, or documented humoral or cellular deficiency.

^d Samples are taken within 24 hours of the positive blood culture.

CKD-EPI: chronic kidney disease epidemiology collaboration; SAPSII: simplified acute physiology score II; P suppl.: phosphorus supplementation; n/a: not applicable

Table 2

	P<0.8 mmol/L	P>0.8 mmol/L	<i>p</i> value
Number	54	139	<i>n/a</i>
Source of infection			0.75
Pulmonary	18 (33.3%)	47 (33.8%)	
Abdominal	12 (22.2%)	27 (19.4%)	
Urogenital	10 (18.5%)	13 (9.4%)	
Neurologic	1 (1.9%)	5 (3.6%)	
Soft Tissue/bones	3 (5.6%)	12 (8.6%)	
Blood and catheter	7 (12.9%)	23 (16.6%)	
Undetermined	3 (5.6%)	12 (8.6%)	
Nosocomial infection	36 (66.7%)	103 (74.1%)	
Gram strain			0.64
Gram-negative	22 (40.7%)	73 (52.5%)	
Gram-positive	32 (59.3%)	66 (47.5%)	
Type of microorganism			0.27
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (11.1%)	30 (21.6%)	
Non hemolytic staphylococci	5 (9.3%)	16 (11.5%)	
Streptococci	8 (14.8%)	13 (9.4%)	
Enterococci	3 (5.6%)	11 (7.9%)	
Enterobacteriaceae	25 (46.3%)	51 (36.7%)	
<i>Pseudomonas</i>	6 (11.1%)	13 (9.4%)	
<i>Listeria monocytogenes</i>	2 (3.7%)	0 (0%)	
Anaerobic bacteria	2 (3.7%)	6 (9.8%)	
Fungi	1 (1.9%)	5 (3.6%)	
Polymicrobial infection	4 (7.4%)	6 (9.8%)	0.32

Data presented as median (interquartile range) or number (percentage), where appropriate.

Presence of fungi and polymicrobial infections can lead to sums greater than 100% for gram strain and type of microorganism.

Figure 1

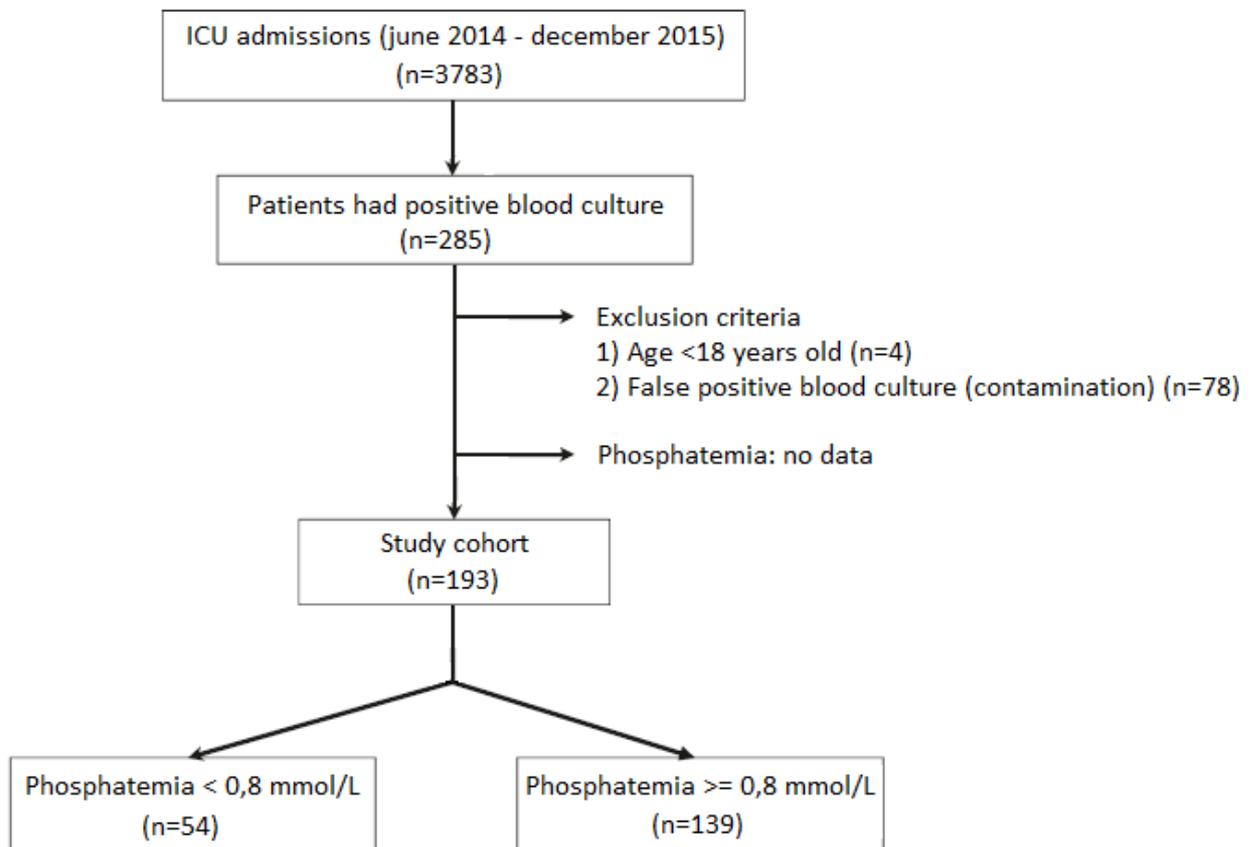


Figure 2

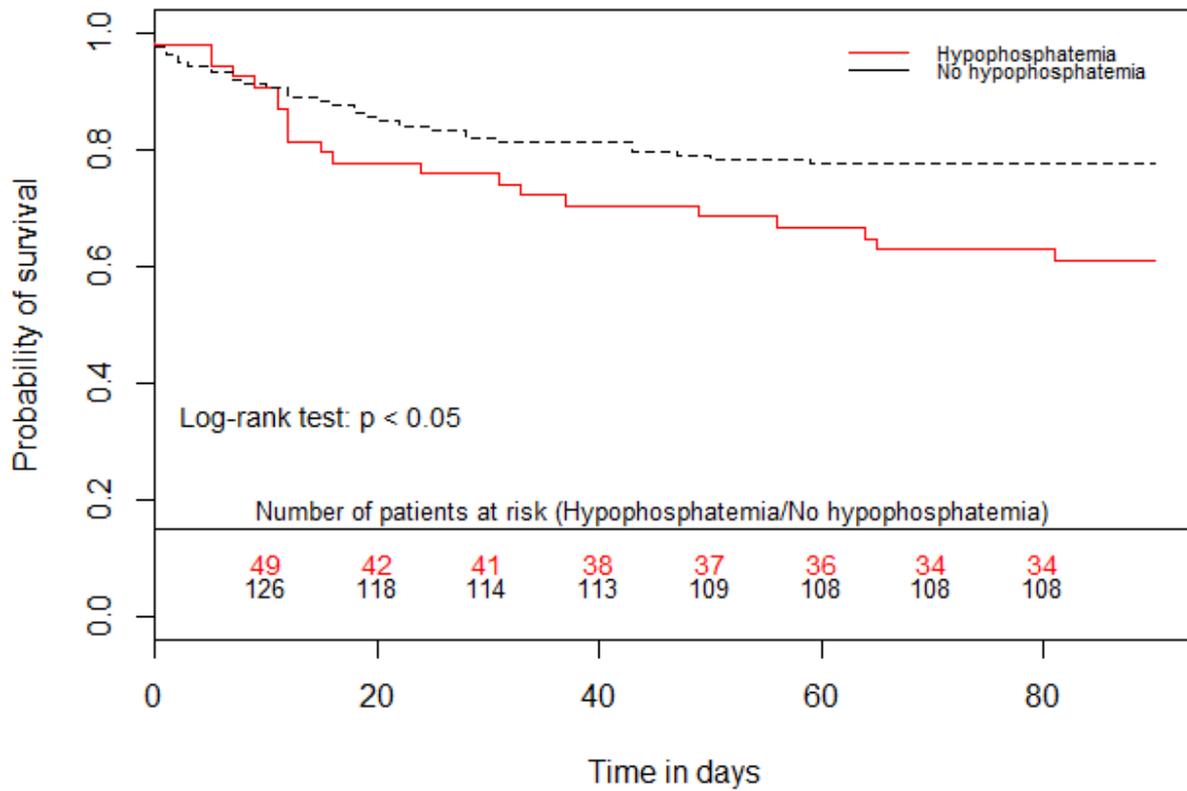
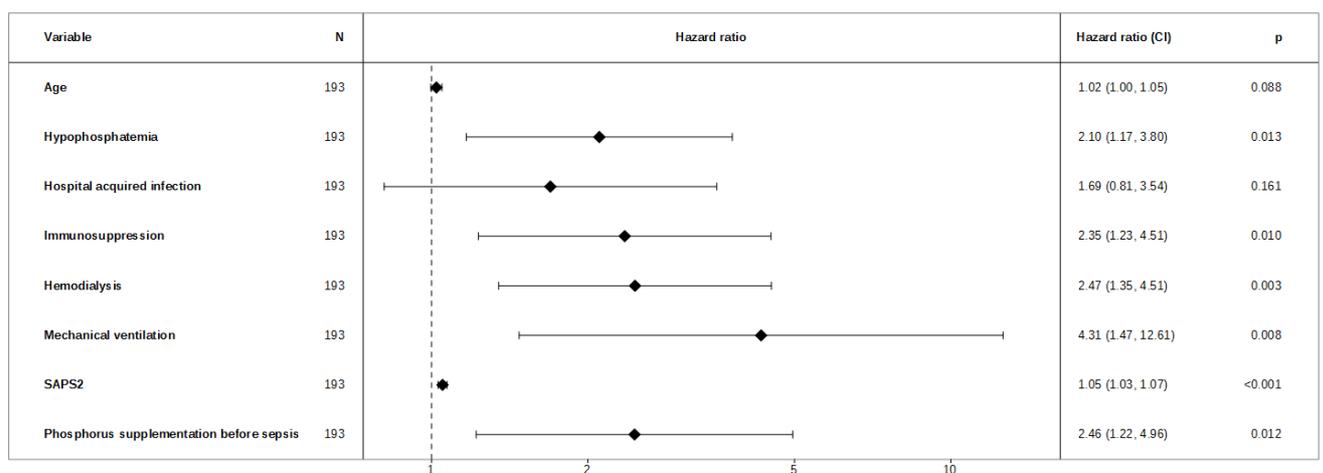


Figure 3



3 Conclusion

Ce travail de thèse a permis de faire l'état des connaissances sur le phosphore sanguin, un paramètre biochimique dont le dosage est fréquemment prescrit mais dont les implications cliniques sont peu étudiées. Le travail bibliographique réalisé a révélé que l'hypophosphorémie pourrait s'accompagner, d'une part, d'une dysfonction de l'immunité innée et, d'autre part, d'une augmentation de la virulence bactérienne.

L'étude conduite apporte des données nouvelles sur l'association entre l'hypophosphorémie et le décès au cours du sepsis. Elle a montré que l'hypophosphorémie est associée de façon indépendante à la mortalité à 90 jours chez les patients en septicémie hospitalisés en soins intensifs, avec une augmentation du risque de décès d'environ un facteur deux. Cette étude révèle un nouveau facteur de risque indépendant de décès au cours du sepsis et soulève la question de l'intérêt de la supplémentation en phosphore chez les patients infectés.

À présent, il semble nécessaire de confirmer ces résultats lors d'une étude prospective chez les patients atteints de septicémie afin d'évaluer le risque associé à l'hypophosphorémie chez ces patients, en s'émancipant des limites inhérentes aux études rétrospectives. Ensuite, pour examiner l'effet de l'hypophosphorémie sur l'immunité innée, une analyse fonctionnelle des patients pourrait être réalisée. Enfin, les données sur l'efficacité thérapeutique de la supplémentation en phosphore restent rares et un essai clinique sur l'efficacité de la supplémentation en phosphore chez les patients en sepsis doit être envisagé.

Ce travail a montré que la biochimie ionique appliquée à la routine médicale n'a pas fini d'être innovante.

4 Bibliographie

1. Fuller TJ, Nichols WW, Brenner BJ, Peterson JC. Reversible depression in myocardial performance in dogs with experimental phosphorus deficiency. *J Clin Invest.* 1978 Dec;62(6):1194–200.
2. O'Connor LR, Wheeler WS, Bethune JE. Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man. *N Engl J Med.* 1977 Oct 27;297(17):901–3.
3. Ognibene A, Ciniglio R, Greifenstein A, Jarjoura D, Cugino A, Blend D, et al. Ventricular tachycardia in acute myocardial infarction: the role of hypophosphatemia. *South Med J.* 1994 Jan;87(1):65–9.
4. Aubier M, Murciano D, Lecocguic Y, Viires N, Jacquens Y, Squara P, et al. Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 1985 Aug 15;313(7):420–4.
5. Fiaccadori E, Coffrini E, Fracchia C, Rampulla C, Montagna T, Borghetti A. Hypophosphatemia and phosphorus depletion in respiratory and peripheral muscles of patients with respiratory failure due to COPD. *Chest.* 1994 May;105(5):1392–8.
6. Gravelyn TR, Brophy N, Siegert C, Peters-Golden M. Hypophosphatemia-associated respiratory muscle weakness in a general inpatient population. *Am J Med.* 1988 May;84(5):870–6.
7. 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 Jan;104(1):40–7.
8. Craddock PR, Yawata Y, VanSanten L, Gilberstadt S, Silvis S, Jacob HS. Acquired phagocyte dysfunction. A complication of the hypophosphatemia of parenteral hyperalimentation. *N Engl J Med.* 1974 Jun 20;290(25):1403–7.
9. Rasmussen A, Segel E, Hessov I, Borregaard N. Reduced function of neutrophils during routine postoperative glucose infusion. *Acta Chir Scand.* 1988 Aug;154(7–8):429–33.
10. Doak RL, Garner GB, Huebner PF, O'Dell BL. Effect of dietary phosphorus on blood phosphorus and leukocyte levels in experimental salmonellosis. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N.* 1972 Dec;141(3):953–7.
11. Moreno-Sanchez D, Hernandez-Ruiz L, Ruiz FA, Docampo R. Polyphosphate is a novel pro-inflammatory regulator of mast cells and is located in acidocalcisomes. *J Biol Chem.* 2012 Aug 17;287(34):28435–44.
12. Kochman K. Superfamily of G-protein coupled receptors (GPCRs)--extraordinary and outstanding success of evolution. *Postępy Hig Med Dośw Online.* 2014;68:1225–37.

13. Bersin RM, Kwasman M, Lau D, Klinski C, Tanaka K, Khorrami P, et al. Importance of oxygen-haemoglobin binding to oxygen transport in congestive heart failure. *Br Heart J*. 1993 Nov;70(5):443–7.
14. Brewer GJ. 2,3-DPG and erythrocyte oxygen affinity. *Annu Rev Med*. 1974;25:29–38.
15. Cade R, Conte M, Zauner C, Mars D, Peterson J, Lunne D, et al. Effects of phosphate loading on 2,3-diphosphoglycerate and maximal oxygen uptake. *Med Sci Sports Exerc*. 1984 Jun;16(3):263–8.
16. Amanzadeh J, Reilly RF. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006 Mar;2(3):136–48.
17. Bevington A, Mundy KI, Yates AJ, Kanis JA, Russell RG, Taylor DJ, et al. A study of intracellular orthophosphate concentration in human muscle and erythrocytes by ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy and selective chemical assay. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 1986 Dec;71(6):729–35.
18. Trivedi H, Szabo A, Zhao S, Cantor T, Raff H. Circadian variation of mineral and bone parameters in end-stage renal disease. *J Nephrol*. 2015 Jun;28(3):351–9.
19. Murer H, Forster I, Biber J. The sodium phosphate cotransporter family SLC34. *Pflug Arch Eur J Physiol*. 2004 Feb;447(5):763–7.
20. Capuano P, Radanovic T, Wagner CA, Bacic D, Kato S, Uchiyama Y, et al. Intestinal and renal adaptation to a low-Pi diet of type II NaPi cotransporters in vitamin D receptor- and 1alphaOHase-deficient mice. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005 Feb;288(2):C429-434.
21. Segawa H, Kaneko I, Yamanaka S, Ito M, Kuwahata M, Inoue Y, et al. Intestinal Na-P(i) cotransporter adaptation to dietary P(i) content in vitamin D receptor null mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004 Jul;287(1):F39-47.
22. Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Proximal tubular phosphate reabsorption: molecular mechanisms. *Physiol Rev*. 2000 Oct;80(4):1373–409.
23. Hernando N, Biber J, Forster I, Murer H. Recent advances in renal phosphate transport. *Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther*. 2005 Aug;9(4):323–7.
24. Pavone V, Testa G, Gioitta Iachino S, Evola FR, Avondo S, Sessa G. Hypophosphatemic rickets: etiology, clinical features and treatment. *Eur J Orthop Surg Traumatol Orthopédie Traumatol*. 2015 Feb;25(2):221–6.
25. Daly JA, Ertingshausen G. Direct method for determining inorganic phosphate in serum with the “CentrifiChem.” *Clin Chem*. 1972 Mar;18(3):263–5.

26. 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 Oct;21(10):826–31.
27. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, Roos AN, Spronk PE, Schultz MJ. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(4):R147.
28. Paleologos M, Stone E, Braude S. Persistent, progressive hypophosphataemia after voluntary hyperventilation. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2000 May;98(5):619–25.
29. Crook MA. Refeeding syndrome: problems with definition and management. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2014 Dec;30(11–12):1448–55.
30. Kjeldsen SE, Moan A, Petrin J, Weder AB, Julius S. Effects of increased arterial epinephrine on insulin, glucose and phosphate. *Blood Press.* 1996 Jan;5(1):27–31.
31. Webb DE, Austin HA, Belldegrun A, Vaughan E, Linehan WM, Rosenberg SA. Metabolic and renal effects of interleukin-2 immunotherapy for metastatic cancer. *Clin Nephrol.* 1988 Sep;30(3):141–5.
32. Daily WH, Tonnesen AS, Allen SJ. Hypophosphatemia--incidence, etiology, and prevention in the trauma patient. *Crit Care Med.* 1990 Nov;18(11):1210–4.
33. Cohen J, Kogan A, Sahar G, Lev S, Vidne B, Singer P. Hypophosphatemia following open heart surgery: incidence and consequences. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2004 Aug;26(2):306–10.
34. Berger MM, Rothen C, Cavadini C, Chiolerio RL. Exudative mineral losses after serious burns: a clue to the alterations of magnesium and phosphate metabolism. *Am J Clin Nutr.* 1997 May;65(5):1473–81.
35. Polderman KH, Bloemers FW, Peerdeman SM, Girbes AR. Hypomagnesemia and hypophosphatemia at admission in patients with severe head injury. *Crit Care Med.* 2000 Jun;28(6):2022–5.
36. 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 Jan;104(1):40–7.
37. Riedler GF, Scheitlin WA. Hypophosphataemia in septicaemia: higher incidence in gram-negative than in gram-positive infections. *Br Med J.* 1969 Mar 22;1(5646):753–6.
38. Agusti AG, Torres A, Estopa R, Agustividal A. Hypophosphatemia as a cause of failed weaning: the importance of metabolic factors. *Crit Care Med.* 1984 Feb;12(2):142–3.
39. Lichtman MA, Miller DR, Cohen J, Waterhouse C. Reduced red cell glycolysis, 2, 3-diphosphoglycerate and adenosine triphosphate concentration, and increased hemoglobin-oxygen affinity caused by hypophosphatemia. *Ann Intern Med.* 1971 Apr;74(4):562–8.

40. Larsen VH, Waldau T, Gravesen H, Siggaard-Andersen O. Erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate depletion associated with hypophosphatemia detected by routine arterial blood gas analysis. *Scand J Clin Lab Investig Suppl.* 1996;224:83–7.
41. Schwartz A, Brotfain E, Koyfman L, Kutz R, Gruenbaum SE, Klein M, et al. Association between Hypophosphatemia and Cardiac Arrhythmias in the Early Stage of Sepsis: Could Phosphorus Replacement Treatment Reduce the Incidence of Arrhythmias? *Electrolyte Blood Press E BP.* 2014 Jun;12(1):19–25.
42. Schwartz A, Gurman G, Cohen G, Gilutz H, Brill S, Schily M, et al. Association between hypophosphatemia and cardiac arrhythmias in the early stages of sepsis. *Eur J Intern Med.* 2002 Oct;13(7):434.
43. Jacob HS, Amsden T. Acute hemolytic anemia with rigid red cells in hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 1971 Dec 23;285(26):1446–50.
44. Melvin JD, Watts RG. Severe hypophosphatemia: a rare cause of intravascular hemolysis. *Am J Hematol.* 2002 Mar;69(3):223–4.
45. Ravenscroft AJ, Valentine JM, Knappett PA. Severe hypophosphataemia and insulin resistance in diabetic ketoacidosis. *Anaesthesia.* 1999 Feb;54(2):198.
46. Singhal PC, Kumar A, Desroches L, Gibbons N, Mattana J. Prevalence and predictors of rhabdomyolysis in patients with hypophosphatemia. *Am J Med.* 1992 May;92(5):458–64.
47. Falcone N, Compagnoni A, Meschini C, Perrone C, Nappo A. Central pontine myelinolysis induced by hypophosphatemia following Wernicke's encephalopathy. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2004 Feb;24(6):407–10.
48. Michell AW, Burn DJ, Reading PJ. Central pontine myelinolysis temporally related to hypophosphataemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Jun;74(6):820.
49. Brown KA, Dickerson RN, Morgan LM, Alexander KH, Minard G, Brown RO. A new graduated dosing regimen for phosphorus replacement in patients receiving nutrition support. *J Parenter Enter Nutr.* 2006;30(3):209–214.
50. Bollaert P-E, Levy B, Nace L, Laterre P-F, Larcan A. Hemodynamic and metabolic effects of rapid correction of hypophosphatemia in patients with septic shock. *Chest.* 1995;107(6):1698–1701.
51. Charron T, Bernard F, Skrobik Y, Simoneau N, Gagnon N, Leblanc M. Intravenous phosphate in the intensive care unit: More aggressive repletion regimens for moderate and severe hypophosphatemia. *Intensive Care Med.* 2003 Aug 1;29(8):1273–8.
52. Fuller TJ, Nichols WW, Brenner BJ, Peterson JC. Reversible depression in myocardial performance in dogs with experimental phosphorus deficiency. *J Clin Invest.* 1978;62(6):1194.

53. Taylor BE, Huey WY, Buchman TG, Boyle WA, Coopersmith CM. Treatment of hypophosphatemia using a protocol based on patient weight and serum phosphorus level in a surgical intensive care unit. *J Am Coll Surg*. 2004 Feb;198(2):198–204.
54. Bone RC. Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: a plea for comparable definitions. *Ann Intern Med*. 1991 Feb 15;114(4):332–3.
55. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644–55.
56. Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, Antonelli M, Goodman SV, Martin C, et al. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Mar 1;171(5):461–8.
57. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003 Apr;29(4):530–8.
58. Cohen J, Brun-Buisson C, Torres A, Jorgensen J. Diagnosis of infection in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004 Nov;32(11 Suppl):S466–494.
59. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med*. 2010 Feb;38(2):367–74.
60. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):775–87.
61. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003 Apr 17;348(16):1546–54.
62. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med*. 2013 May;41(5):1167–74.
63. Iwashyna TJ, Cooke CR, Wunsch H, Kahn JM. Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in older Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Jun;60(6):1070–7.
64. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Sep;154(3 Pt 1):617–24.

65. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Jul 1;168(1):77–84.
66. Marshall JC, Vincent J-L, Guyatt G, Angus DC, Abraham E, Bernard G, et al. Outcome measures for clinical research in sepsis: a report of the 2nd Cambridge Colloquium of the International Sepsis Forum. *Crit Care Med.* 2005 Aug;33(8):1708–16.
67. Engel C, Brunkhorst FM, Bone H-G, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2007 Apr;33(4):606–18.
68. Adrie C, Alberti C, Chaix-Couturier C, Azoulay E, De Lassence A, Cohen Y, et al. Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost. *J Crit Care.* 2005 Mar;20(1):46–58.
69. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008 Jan;36(1):296–327.
70. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B, EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004 Apr;30(4):580–8.
71. Glauser MP. Pathophysiologic basis of sepsis: considerations for future strategies of intervention. *Crit Care Med.* 2000 Sep;28(9 Suppl):S4-8.
72. Schumann RR, Leong SR, Flaggs GW, Gray PW, Wright SD, Mathison JC, et al. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science.* 1990 Sep 21;249(4975):1429–31.
73. Medzhitov R, Janeway CA. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell.* 1997 Oct 31;91(3):295–8.
74. Aderem A. Role of Toll-like receptors in inflammatory response in macrophages. *Crit Care Med.* 2001 Jul;29(7 Suppl):S16-18.
75. Beutler B. Endotoxin, toll-like receptor 4, and the afferent limb of innate immunity. *Curr Opin Microbiol.* 2000 Feb;3(1):23–8.
76. Lorenz E, Mira JP, Frees KL, Schwartz DA. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. *Arch Intern Med.* 2002 May 13;162(9):1028–32.
77. Lorenz E, Mira JP, Cornish KL, Arbour NC, Schwartz DA. A novel polymorphism in the toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection. *Infect Immun.* 2000 Nov;68(11):6398–401.

78. Muenzer JT, Davis CG, Chang K, Schmidt RE, Dunne WM, Coopersmith CM, et al. Characterization and Modulation of the Immunosuppressive Phase of Sepsis. *Infect Immun*. 2010 Apr;78(4):1582–92.
79. Anderson ST, O’Callaghan EK, Commins S, Coogan AN. Does prior sepsis alter subsequent circadian and sickness behaviour response to lipopolysaccharide treatment in mice? *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2015 Aug;122 Suppl 1:S63-73.
80. Anderson ST, Commins S, Moynagh PN, Coogan AN. Lipopolysaccharide-induced sepsis induces long-lasting affective changes in the mouse. *Brain Behav Immun*. 2015 Jan;43:98–109.
81. Hotchkiss RS, Nicholson DW. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. *Nat Rev Immunol*. 2006 Nov;6(11):813–22.
82. Monneret G, Lepape A, Voirin N, Bohé J, Venet F, Debarb A-L, et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med*. 2006 Aug;32(8):1175–83.
83. Cheron A, Floccard B, Allaouchiche B, Guignant C, Poitevin F, Malcus C, et al. Lack of recovery in monocyte human leukocyte antigen-DR expression is independently associated with the development of sepsis after major trauma. *Crit Care Lond Engl*. 2010;14(6):R208.
84. Boomer JS, Green JM, Hotchkiss RS. The changing immune system in sepsis: is individualized immuno-modulatory therapy the answer? *Virulence*. 2014 Jan 1;5(1):45–56.
85. Otto GP, Sossdorf M, Claus RA, Rödel J, Menge K, Reinhart K, et al. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate. *Crit Care Lond Engl*. 2011;15(4):R183.
86. Monneret G, Venet F, Kullberg B-J, Netea MG. ICU-acquired immunosuppression and the risk for secondary fungal infections. *Med Mycol*. 2011 Apr;49 Suppl 1:S17-23.
87. Brenner T, Rosenhagen C, Hornig I, Schmidt K, Lichtenstern C, Mieth M, et al. Viral infections in septic shock (VISS-trial)-crosslinks between inflammation and immunosuppression. *J Surg Res*. 2012 Aug;176(2):571–82.
88. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest*. 1993 Feb;103(2):565–75.
89. Debets JM, Kampmeijer R, van der Linden MP, Buurman WA, van der Linden CJ. Plasma tumor necrosis factor and mortality in critically ill septic patients. *Crit Care Med*. 1989 Jun;17(6):489–94.

90. Turner CR, Esser KM, Wheeldon EB, Slivjak M, Smith EF. Cardiovascular and pulmonary effects of human recombinant tumor necrosis factor in the conscious rat. *Circ Shock*. 1989 Aug;28(4):369–84.
91. Van der Poll T, Romijn JA, Endert E, Borm JJ, Büller HR, Sauerwein HP. Tumor necrosis factor mimics the metabolic response to acute infection in healthy humans. *Am J Physiol*. 1991 Oct;261(4 Pt 1):E457-465.
92. Fiedler VB, Loof I, Sander E, Voehringer V, Galanos C, Fournel MA. Monoclonal antibody to tumor necrosis factor--alpha prevents lethal endotoxin sepsis in adult rhesus monkeys. *J Lab Clin Med*. 1992 Oct;120(4):574–88.
93. Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med*. 1996 Mar 1;183(3):949–58.
94. Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJ, Nuijens JH, Strack Van Schijndel RJ, Eerenberg-Belmer AJ, et al. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood*. 1989 Oct;74(5):1704–10.
95. Murphey ED, Traber DL. Protective effect of tumor necrosis factor-alpha against subsequent endotoxemia in mice is mediated, in part, by interleukin-10. *Crit Care Med*. 2001 Sep;29(9):1761–6.
96. Ledingham IM, Watt I. Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. *Lancet Lond Engl*. 1983 Jun 4;1(8336):1270.
97. Rothwell PM, Udawadia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet Lond Engl*. 1991 Mar 9;337(8741):582–3.
98. Meduri GU. New rationale for glucocorticoid treatment in septic shock. *J Chemother Florence Italy*. 1999 Dec;11(6):541–50.
99. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med*. 1995 May 18;332(20):1351–62.
100. Bornstein SR, Chrousos GP. Clinical review 104: Adrenocorticotropin (ACTH)- and non-ACTH-mediated regulation of the adrenal cortex: neural and immune inputs. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 May;84(5):1729–36.
101. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert P-E, François B, Korach J-M, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002 Aug 21;288(7):862–71.
102. Annane D, Bellissant E, Sebille V, Lesieur O, Mathieu B, Raphael JC, et al. Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 Dec;46(6):589–97.

103. Annane D, Sébille V, Troché G, Raphaël JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA*. 2000 Feb 23;283(8):1038–45.
104. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med*. 2003 Feb;31(2):359–66.
105. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA*. 2003 Oct 15;290(15):2041–7.
106. Sharshar T, Carlier R, Blanchard A, Feydy A, Gray F, Paillard M, et al. Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med*. 2002 Mar;30(3):497–500.
107. Bellomo R, Kellum JA, Pinsky MR. Transvisceral lactate fluxes during early endotoxemia. *Chest*. 1996 Jul;110(1):198–204.
108. Hollenberg SM, Cunnion RE. Endothelial and vascular smooth muscle function in sepsis. *J Crit Care*. 1994 Dec;9(4):262–80.
109. Esmon CT. Coagulation and inflammation. *J Endotoxin Res*. 2003;9(3):192–8.
110. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Nov 1;180(9):861–6.
111. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis*. 1983 Feb;5(1):35–53.
112. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med*. 2003 Nov;115(7):529–35.
113. Bochud P-Y, Bonten M, Marchetti O, Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004 Nov;32(11 Suppl):S495-512.
114. Jeddi R, Achour M, Amor RB, Aissaoui L, Bouterâa W, Kacem K, et al. Factors associated with severe sepsis: prospective study of 94 neutropenic febrile episodes. *Hematol Amst Neth*. 2010 Feb;15(1):28–32.
115. Shor R, Halabe A, Rishver S, Tilis Y, Matas Z, Fux A, et al. Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor. *Ann Clin Lab Sci*. 2006;36(1):67–72.
116. Wanner BL, Chang BD. The *phoBR* operon in *Escherichia coli* K-12. *J Bacteriol*. 1987 Dec;169(12):5569–74.

117. VanBogelen RA, Olson ER, Wanner BL, Neidhardt FC. Global analysis of proteins synthesized during phosphorus restriction in *Escherichia coli*. *J Bacteriol.* 1996 Aug;178(15):4344–66.
118. McGrath JW, Chin JP, Quinn JP. Organophosphonates revealed: new insights into the microbial metabolism of ancient molecules. *Nat Rev Microbiol.* 2013 Jun;11(6):412–9.
119. Suziedeliené E, Suziedélis K, Garbenciūtė V, Normark S. The acid-inducible *asr* gene in *Escherichia coli*: transcriptional control by the *phoBR* operon. *J Bacteriol.* 1999 Apr;181(7):2084–93.
120. Gajiwala KS, Burley SK. HDEA, a periplasmic protein that supports acid resistance in pathogenic enteric bacteria. *J Mol Biol.* 2000 Jan 21;295(3):605–12.
121. Pratt JT, Ismail AM, Camilli A. PhoB regulates both environmental and virulence gene expression in *Vibrio cholerae*. *Mol Microbiol.* 2010 Sep;77(6):1595–605.
122. Jensen V, Löns D, Zaoui C, Bredenbruch F, Meissner A, Dieterich G, et al. RhIR expression in *Pseudomonas aeruginosa* is modulated by the *Pseudomonas* quinolone signal via PhoB-dependent and -independent pathways. *J Bacteriol.* 2006 Dec;188(24):8601–6.
123. Zaborin A, Gerdes S, Holbrook C, Liu DC, Zaborina OY, Alverdy JC. *Pseudomonas aeruginosa* overrides the virulence inducing effect of opioids when it senses an abundance of phosphate. *PLoS One.* 2012;7(4):e34883.
124. Wakimoto S, Nakayama-Imaohji H, Ichimura M, Morita H, Hirakawa H, Hayashi T, et al. PhoB regulates the survival of *Bacteroides fragilis* in peritoneal abscesses. *PLoS One.* 2013;8(1):e53829.
125. Monds RD, Silby MW, Mahanty HK. Expression of the Pho regulon negatively regulates biofilm formation by *Pseudomonas aureofaciens* PA147-2. *Mol Microbiol.* 2001 Oct;42(2):415–26.
126. Monds RD, Newell PD, Gross RH, O’Toole GA. Phosphate-dependent modulation of c-di-GMP levels regulates *Pseudomonas fluorescens* Pf0-1 biofilm formation by controlling secretion of the adhesin LapA. *Mol Microbiol.* 2007 Feb;63(3):656–79.
127. O’May C, Ciobanu A, Lam H, Tufenkji N. Tannin derived materials can block swarming motility and enhance biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa*. *Biofouling.* 2012;28(10):1063–76.
128. Shi W, Zhang Y. PhoY2 but not PhoY1 is the PhoU homologue involved in persisters in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Jun;65(6):1237–42.
129. Lamarche MG, Kim S-H, Crépin S, Mourez M, Bertrand N, Bishop RE, et al. Modulation of hexa-acyl pyrophosphate lipid A population under *Escherichia coli* phosphate (Pho) regulon activation. *J Bacteriol.* 2008 Aug;190(15):5256–64.

130. Santos-Beneit F, Rodríguez-García A, Martín JF. Identification of different promoters in the *absA1-absA2* two-component system, a negative regulator of antibiotic production in *Streptomyces coelicolor*. *Mol Genet Genomics MGG*. 2013 Feb;288(1–2):39–48.
131. Santos-Beneit F, Fernández-Martínez LT, Rodríguez-García A, Rodríguez García A, Martín-Martín S, Ordóñez-Robles M, et al. Transcriptional response to vancomycin in a highly vancomycin-resistant *Streptomyces coelicolor* mutant. *Future Microbiol*. 2014;9(5):603–22.
132. Chung PY, Sitrin MD, Te HS. Serum phosphorus levels predict clinical outcome in fulminant hepatic failure. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2003 Mar;9(3):248–53.
133. Hoffmann M, Zemlin AE, Meyer WP, Erasmus RT. Hypophosphataemia at a large academic hospital in South Africa. *J Clin Pathol*. 2008 Oct;61(10):1104–7.
134. Wilson HK, Keuer SP, Lea AS, Boyd AE, Eknayan G. Phosphate therapy in diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med*. 1982 Mar;142(3):517–20.
135. Santana e Meneses JF, Leite HP, de Carvalho WB, Lopes E. Hypophosphatemia in critically ill children: prevalence and associated risk factors. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2009 Mar;10(2):234–8.
136. Suzuki S, Egi M, Schneider AG, Bellomo R, Hart GK, Hegarty C. Hypophosphatemia in critically ill patients. *J Crit Care*. 2013 Aug;28(4):536.e9-19.
137. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009 Dec 2;302(21):2323–9.
138. Baxi SM, Clemenzi-Allen A, Gahbauer A, Deck D, Imp B, Vittinghoff E, et al. Vancomycin MIC Does Not Predict 90-Day Mortality, Readmission, or Recurrence in a Prospective Cohort of Adults with *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Sep;60(9):5276–84.
139. Ong DSY, Bonten MJM, Safdari K, Spitoni C, Frencken JF, Witteveen E, et al. Epidemiology, Management, and Risk-Adjusted Mortality of ICU-Acquired Enterococcal Bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015 Nov 1;61(9):1413–20.

UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE
Faculté de Médecine & des Sciences de la Santé

AUTORISATION D'IMPRIMER

Présentée par Madame / Monsieur le Professeur :

Titre de la thèse (en MAJUSCULES) : INTERET DE LA
RÉCHERCHE D'UNE HYPOPHOSPHOREMIE
DANS LE SEPSIS.

ACCORD DU PRESIDENT DU JURY DE THESE SUR L'IMPRESSION DE LA THESE

OUI :

NON :

En foi de quoi la présente autorisation d'imprimer sa thèse est délivrée à

Madame / Monsieur : Maël PADELLI
Interne en DES de : Biologie médicale

Fait à BREST, le 20/03/17

VISA du Doyen de la faculté
A BREST, le 20.03.17


Professeur C. BERTHOU



Le(a) Président(e) du Jury de Thèse,

PE JL CHARE


Jean-Luc CHARE, U-PH,
Laboratoire de Biologie
et Pharmacotoxicologie
Boulevard Tanguy Prigent
29200 BREST Cedex

PADELLI (Maël) – Intérêt de la recherche d'une hypophosphorémie au cours du sepsis – 87 f. , 11 ill. , 2 tabl.

Th. Med. : Brest 2017

RESUME :

Introduction : L'hypophosphorémie est fréquente au cours du sepsis mais son impact clinique est méconnu. L'objectif de ce travail était d'évaluer s'il existe une association entre hypophosphorémie et décès au cours du sepsis chez les patients hospitalisés en soins intensifs.

Matériels et méthodes : Une étude rétrospective observationnelle a été menée dans les services de soins intensifs du CHRU de Brest sur l'ensemble des patients présentant une septicémie documentée par une hémoculture positive.

Résultats : 193 sujets ont été analysés. La survie à 90 jours des patients en hypophosphorémie était significativement plus faible chez les patients en hypophosphorémie ($p < 0,05$). L'analyse multivariée a montré que l'hypophosphorémie était associée de façon indépendante à un risque de décès augmenté ($p = 0,013$; HR=2,10 [1,17 – 3,80])

Conclusion : L'étude a mis en évidence que l'hypophosphorémie chez les patients en septicémie hospitalisés en soins intensifs est associée de façon indépendante à une augmentation de la mortalité à 90 jours. L'étude révèle un nouveau facteur de risque indépendant de décès au cours du sepsis et soulève la question de l'intérêt de la supplémentation en phosphore chez les patients de soins intensifs présentant une infection.

MOTS CLES :

Hypophosphorémie

Sepsis

Soins intensifs

Analyse de survie

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Jean-Luc CARRE

Membres du Jury : Madame le Professeur Cécile AUBRON

Monsieur le Professeur Jean-Marie BARD

Madame le Docteur Geneviève HERY-ARNAUD

Monsieur le Docteur Cyril LEVEN

DATE DE SOUTENANCE :

4 avril 2017

ADRESSE DE L'AUTEUR

18 rue du Languedoc, 29200 BREST

