



HAL
open science

Incidence d'une hypophosphatémie après administration de fer injectable chez les patients de gastro-entérologie du CHU de Bordeaux

Rudie Beinat

► **To cite this version:**

Rudie Beinat. Incidence d'une hypophosphatémie après administration de fer injectable chez les patients de gastro-entérologie du CHU de Bordeaux. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03971729

HAL Id: dumas-03971729

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03971729v1>

Submitted on 3 Feb 2023

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.

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2022

Thèse n°3135

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par BEINAT Rudie

Née le 22/11/1995 à Bordeaux

Le 20 octobre 2022

**Incidence d'une hypophosphatémie après administration
de fer injectable chez les patients de gastro-entérologie du
CHU de Bordeaux.**

Sous la direction du Docteur Nicolas POURSAC

Membres du jury :

M. RICHEZ Christophe
M. POURSAC Nicolas
M. DUFFAU Pierre
M. LAHARIE David
Mme MEHSEN-CETRE Nadia

Président
Directeur
Rapporteur
Membre du jury
Membre du jury

TABLE DES MATIERES

Remerciements	4
Liste des abréviations.....	7
INTRODUCTION.....	8
1. <u>JUSTIFICATION DE L'ETUDE</u>	8
2. <u>LE PHOSPHORE ET LES PHOSPHATES</u>	8
I. Généralités et définitions.....	9
II. Fonctions dans l'organisme humain.....	9
III. Métabolisme.....	10
1. <u>Les organes régulateurs</u>	10
i. Les reins.....	10
ii. Le tube digestif.....	11
iii. L'os.....	12
iv. Les parathyroïdes.....	12
2. <u>Les hormones régulatrices</u>	12
i. Le calcitriol	13
ii. La parathormone.....	13
iii. Le FGF23.....	14
• Synthèse et dégradation.....	14
• Co-récepteur.....	15
• Mécanismes d'action	16
1. Action sur le rein.....	17
2. Action sur l'os.....	18
3. Action sur les parathyroïdes	18
4. Action sur le tube digestif.....	18
• Régulation systémique du FGF23.....	18
3. <u>L'HYPOPHOSPHATÉMIE</u>	19

I.	Généralités.....	19
II.	Mécanismes.....	20
III.	Causes.....	20
IV.	Conséquences cliniques	21
4.	<u>LE FER INJECTABLE</u>	22
I.	Types et composition.....	22
II.	Le fer injectable en gastro-entérologie.....	23
III.	Conséquences sur le métabolisme du phosphore.....	24
IV.	Conséquences cliniques	26
	Références bibliographiques.....	28
	ARTICLE	33
1.	Introduction.....	33
2.	Matériel et Méthodes.....	33
3.	Résultats.....	35
4.	Discussion.....	42
5.	Conclusion.....	45
6.	Références.....	46
	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	48
	Serment d'Hippocrate.....	50

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Docteur POURSAC sans qui cette thèse n'existerait pas. Merci pour ta confiance et pour ton aide tout au long de ces deux années de travail, pour ta disponibilité, ton perfectionnisme et ton écoute.

A Monsieur le Professeur RICHEZ, qui a accepté de présider le jury de cette thèse. Merci pour ton accompagnement et tes précieux conseils tout au long de mon internat.

A Monsieur le Professeur LAHARIE, qui est également à l'initiative de cette thèse et qui m'a proposé d'étudier les patients de son service. Merci pour votre participation au jury et votre implication.

A Madame le Docteur MEHSEN-CETRE, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, merci pour ta bonne humeur quotidienne à toute épreuve, pour ta disponibilité et pour tes précieux conseils à l'HDJ et ailleurs.

A Monsieur le Professeur DUFFAU, merci d'avoir pris le temps de relire mon travail et d'avoir exposé ton point de vue. Merci pour ton enseignement et ta bonne humeur. Je garde un très bon souvenir de ce semestre à Saint André.

A Thomas BARNETCHE, merci pour ton implication, ta patience et tes encouragements malgré mes multiples sollicitations. Je suis heureuse de pouvoir continuer à rire à tes blagues pour deux années supplémentaires.

A Monsieur le Professeur SCHAEVERBEKE, merci de m'avoir transmis l'amour de la rhumatologie, merci pour l'ensemble des connaissances inculquées durant ses quatre années d'internat et pour l'opportunité d'en profiter encore les trois prochaines années. Merci également pour toutes vos anecdotes hebdomadaires dont je me souviendrais encore longtemps.

Aux autres membres de l'équipe médicale du service de Rhumatologie de Pellegrin,

Marie-Élise, merci pour ton implication dans l'encadrement des internes, merci de t'être démenée pour que je puisse aller dans les stages que je souhaitais, merci pour ta gentillesse et tes conseils.

Léa et Itsaso, j'ai adoré vous connaître et apprendre à vos côtés. Les longues discussions de CV et les potins vont me manquer.

Marie, Camille, Thibaut, Pauline, Céline, Bénédicte. Travailler et apprendre avec vous était un vrai plaisir.

Aux équipes médicales des autres stages de mon internat,

Jean-Philippe, Séverin, Stéphanie, Raphaëlle, merci de m'avoir encadré à mes débuts. Ce semestre prolongé à Libourne aura été l'un des meilleurs de mon internat malgré le COVID qui a fait surface.

Charles, Hervé, Maëlys, Julie, merci pour ce semestre qui était difficile mais très enrichissant sur le plan médical et humain. Je garde un excellent souvenir de la bonne ambiance du 4ème aile 1.

Mr Germain, Anne, Éléonore, merci pour votre disponibilité et pour toutes les connaissances transmises.

Au Pr Mercié, à Pierre, Manu, Guillaume, Wendy, Noémie, merci pour avoir fait que ces 6 mois sont passés si vite dans le service, je ne garde que de bons souvenirs de ce semestre.

Aux équipes paramédicales de tous les services que j'ai côtoyés, merci pour tous ces moments partagés et pour votre accueil. Je suis ravie de poursuivre ce chemin encore un peu avec l'équipe du 12^{ème}.

A tous mes co-internes,

A Fanny, ma survivante de promo. Je suis heureuse qu'on ait pu s'entraider et se soutenir dans l'écriture de nos thèses respectives et dans l'internat en général. J'espère que le chemin sera encore long à tes côtés.

A Julie et Chloé qui ont marqué ce premier semestre de rhumato au 12^{ème}. On restera les « Pr du myélo » ! J'espère qu'on aura l'occasion de partager à nouveau la croziflette de Juju.

A mes autres co-internes de rhumato, Deborah, Anna, Emilie, Léa, Olivier, Charles, Maeva, Maya, Margot, Emma, Julie, Kévin, Alexis, Louis, Caroline, Julien, merci pour tous ces bons souvenirs.

A ma famille,

A mes parents et ma sœur, qui ont toujours été là quand j'avais besoin. Merci pour vos encouragements dans les moments difficiles. Merci de m'avoir donné la force de continuer ce long chemin semé d'embûches. J'espère que vous serez fiers.

A mes grands-parents, qui ont toujours été d'un soutien infaillible. Merci et pardon de ne pas vous rendre visite aussi souvent que je le voudrais.

A mes oncles, tantes et cousines merci pour vos encouragements.

A Mickaël, mon pilier, merci pour ta compréhension, ta bienveillance et ton soutien à toute épreuve. A nos belles années à venir.

A la famille de Mickaël, ma famille de cœur, merci pour tous ces moments de bonheur. J'espère qu'il y en aura encore des centaines. Hâte de pouvoir partager tout ça avec le petit bout de chou qui va bientôt nous rejoindre.

A mes amis,

A Chloé, ma Coupine, celle sur qui j'ai toujours pu compter pendant ces longues études et même en dehors, à partager les galères mais aussi et surtout les joies. J'espère que bientôt tu reviendras dans les terres Bordelaises pour de nouvelles aventures. Je suis tellement fière de la personne que tu es malgré toutes les épreuves de la vie. Je remercie également **Matteo** pour le bonheur qu'il t'apporte et pour son amitié. J'ai hâte d'être le témoin de votre union.

A Léa, Cindy, Salomé, Maurine, Marie, Ophélie merci pour toutes ces années de fac, de gala médecine, de nouvel an, de sous-colle, de voyage et à toutes ces années à venir en votre compagnie.

A Robin, Jérémy et Nico merci d'avoir supporté nos discussions médecine sans broncher, désolé mais il y en aura encore beaucoup d'autres.

A Mélanie, mon amie d'enfance avec qui j'ai tout partagé. Ce n'est que le début d'un long chemin en ta compagnie. Merci à **Philippe** pour ta gentillesse et merci à vous deux de m'avoir permis d'être tatée pour la première fois avec **Alba**.

A Thomas et Maude, pour ces soirées balcon avec souvent un peu trop de vin. Merci de m'avoir accueillie comme si j'avais toujours été là.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADHR : autosomal dominant hypophosphatemic ricket ou rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant

ADN : acide désoxyribonucléique

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

ANK1 : ankyrin 1

ARN : acide ribonucléique

ATP : adénosine triphosphate

Ca : calcium

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

DMP-1 : dentin matrix acidic phosphoprotein 1

ENPP1 : ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1

ERK1 and 2 : extra-cellular signal-regulated kinases 1 and 2

FCM : carboxymaltose ferrique

FDA : food and drug administration

FGF23 : fibroblast growth factor 23

GALNT3 : polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase-3

iFGF23 : intact fibroblast growth factor 23

IPP : inhibiteur de la pompe à proton

MEPE : matrix extracellular phosphoglycoprotein

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Na : sodium

NHERF1 : Na⁺/H⁺ exchanger regulating factor 1

PHEX : phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked

Pi ou P : phosphate

Ppi : pyrophosphate inorganique

PTH : hormone parathyroïdienne

SGK1 : serum glucocorticoïde-regulated kinase 1

VDRE : vitamine D response element ou récepteurs de la vitamine D

XLH : X-linked hypophosphatemic ricket ou rachitisme hypophosphatémique lié à l'X

INTRODUCTION

1. JUSTIFICATION DE L'ETUDE

Depuis le début des années 2000, l'administration parentérale de fer dans le traitement des carences martiales s'est largement développée. Son utilisation concerne principalement les services de gastro-entérologie et, au second rang, ceux de spécialités médicales dont la gynécologie.

Le profil de tolérance de ces fers injectables par voie intra-veineuse est globalement excellent, permettant une supplémentation rapide et efficace comparativement au fer oral. Cependant, depuis une quinzaine d'années, la littérature médicale rapporte régulièrement des cas, rares mais sévères, d'ostéomalacie secondaire à des hypophosphatémies induites par ces perfusions.

En réalité, la première observation date de 1982 lorsqu'une équipe japonaise rapporte 2 cas d'ostéomalacie dans les suites de perfusions de fer administrées dans le cadre d'ulcères digestifs (1). En 1983, cette même équipe met en évidence que ces ostéomalacies sont en rapport avec une chute temporaire du phosphate et de sa réabsorption tubulaire (2).

Pendant 20 ans, presque aucun cas ne sera rapporté et c'est dans les années 2000 que les publications à ce sujet reprennent, notamment grâce à une avancée majeure des connaissances physiopathologiques de la régulation du phosphate avec la découverte du FGF23 et de son rôle central dans la régulation de la phosphatémie.

Dans notre service de rhumatologie, nous avons, depuis 2012, été confrontés à plusieurs cas de diabète phosphaté survenus dans les suites immédiates de perfusions de fer, notamment chez des patients de gastro-entérologie.

L'objectif de ce travail est, après un rappel des connaissances actuelles sur les hypophosphatémies induites par les fers injectables, de décrire l'incidence de cet effet indésirable dans une population de patients de gastro-entérologie et de tenter d'en comprendre les causes.

2. LE PHOSPHORE ET LES PHOSPHATES

I. Généralités et définitions

Le phosphore est un constituant fondamental de la vie végétale et animale. C'est un minéral abondant dans l'organisme humain - environ 700g dans un corps adulte - et présent dans toutes les cellules.

Le phosphate, de formule PO_4^{3-} , est un produit chimique, sel ou ester de l'acide phosphorique (H_3PO_4). La grande majorité du phosphore de l'organisme se présente sous forme de phosphate.

Le phosphate existe dans les organismes sous forme **inorganique/libre** (sel d'acide phosphorique, celui qu'on dose dans le sang) ou **organique** aussi appelé organophosphate, comme par exemple dans les phospholipides, les phosphoprotéines, les acides nucléiques ou l'adénosine triphosphate (ATP).

Le phosphate se répartit comme tel dans l'organisme :

- 85% sous forme d'hydroxyapatite dans le squelette.
- 14% dans le compartiment intracellulaire.
- **1% dans le compartiment plasmatique.**

II. Fonctions dans l'organisme humain

Le phosphate a des **fonctions structurelles** importantes : composant de macromolécules (acides nucléiques), des membranes cellulaires (phospholipides) ou de l'ADN (chaque nucléotide contient un groupement phosphate).

Il a également des **fonctions énergétiques** dans des voies métaboliques de biosynthèse et de dégradation. Il sert de support énergétique via son rôle dans l'ATP (adénosine triphosphate) et est donc très important dans les tissus à forte consommation d'énergie comme les muscles striés.

Il a un rôle capital au sein du **tissu osseux** puisqu'il en est l'un des composants majeurs, sous forme d'hydroxyapatite étant ainsi indispensable à l'ostéogénèse.

Enfin, le phosphate intervient dans la stabilité du pH urinaire surtout, et sanguin dans une moindre mesure.

III. Métabolisme

1. Les organes régulateurs

La phosphatémie normale est comprise entre 0,8 et 1,2 mmol/L chez l'adulte. 4 organes sont essentiels au maintien de la phosphatémie dans cet intervalle : le rein, le tube digestif, l'os et les parathyroïdes.

i. Les reins

Le rein est l'organe principal de cette régulation. Six cents à 900 mg de phosphate sont excrétés quotidiennement au niveau du tube contourné proximal, et **85 à 90%** y est réabsorbée.

La réabsorption du phosphate dans le tubule proximal est un **phénomène actif régulé**, effectuée par des **co-transporteurs sodium-phosphate Npt2a et Npt2c**, présents dans la membrane apicale des cellules tubulaires rénales (3). Le phosphate est ensuite transporté de la membrane basale vers la circulation sanguine (Figure 1).

Par ailleurs, le rein, permet la production d'une hormone, le **calcitriol** (1,25 di-hydroxy vitamine D3), qui a un rôle essentiel dans l'augmentation de la concentration plasmatique de calcium et de phosphore.

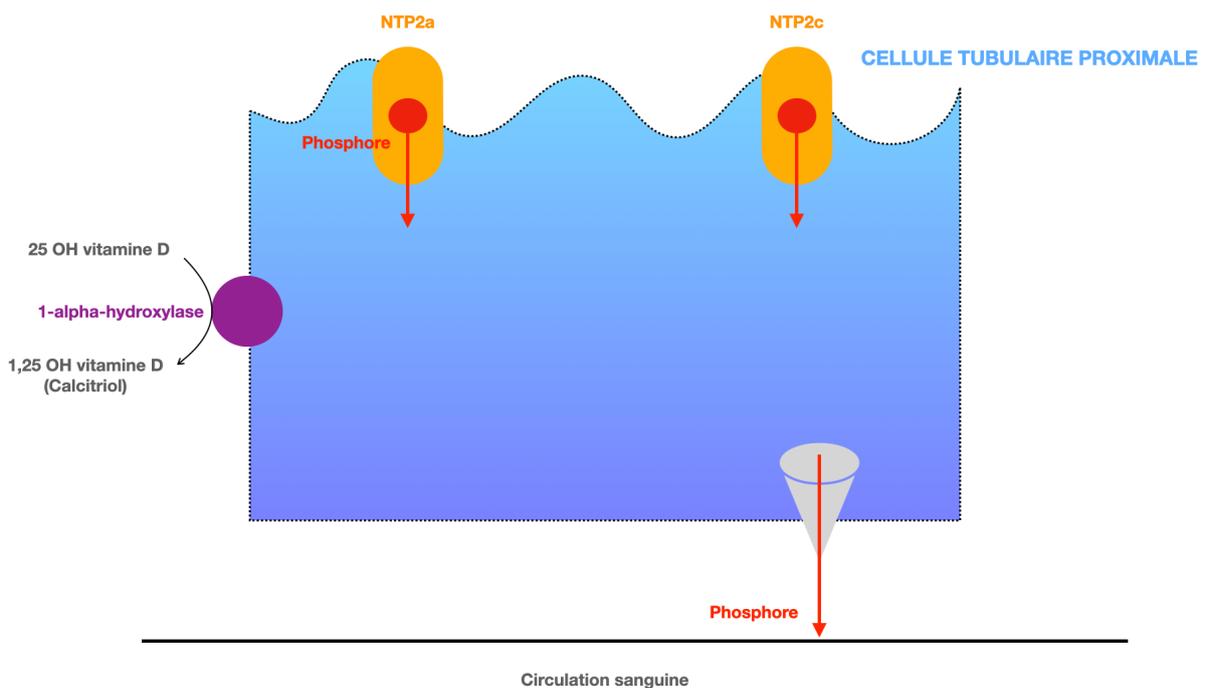


Figure 1 : Réabsorption tubulaire du phosphate, inspiré du CUEN.

ii. Le tube digestif

Le tube digestif absorbe le phosphore de l'alimentation (60-70% du phosphore ingéré est absorbé), principalement au duodénum et au jéjunum (4).

Le transport intestinal du phosphate va se faire selon 2 mécanismes :

- **Un transport passif, paracellulaire**, dépendant du gradient de concentration du phosphate entre la lumière intestinale et le liquide interstitiel. Il s'agit d'un transport non saturable et du principal mode de transport digestif du phosphate.
- **Un transport actif, transcellulaire**, reposant sur un système de co-transport sodium-phosphate grâce à un cotransporteur nommé Npt2b, siégeant à la membrane apicale des entérocytes. Il s'agit d'un transport saturable, surtout impliqué en situation d'apports faibles.

Le calcitriol, sécrété par le rein, augmente l'activité du co-transporteur intestinal Npt2b et permet donc d'augmenter l'absorption du phosphore.

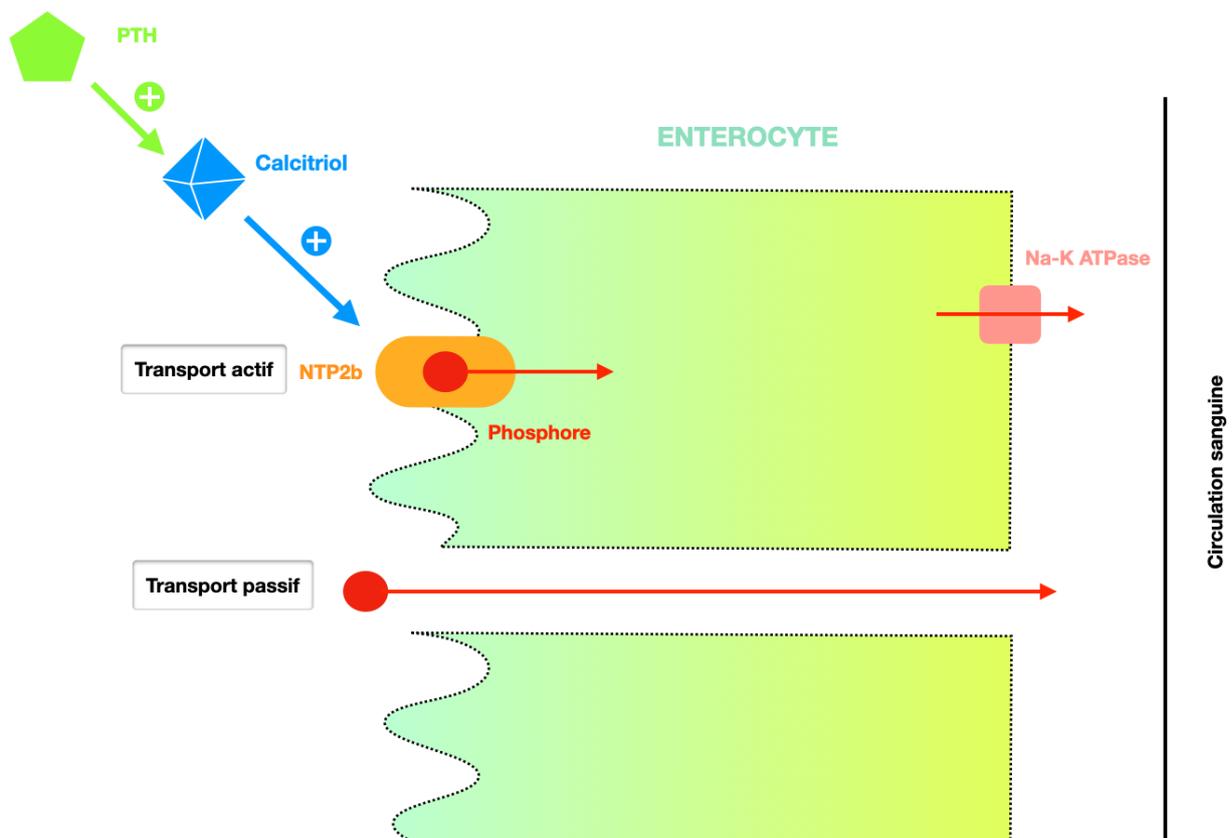


Figure 2 : Réabsorption intestinale du phosphore, inspiré de Maghat P. (4).

iii. L'os

Bien que le tissu osseux contienne 85% de notre stock en phosphate sous forme de cristaux d'hydroxyapatite, le stock osseux de phosphate joue un rôle négligeable dans la régulation de la phosphatémie.

Cependant l'os va être un acteur majeur dans la régulation du phosphate grâce à la production par les ostéocytes et les ostéoblastes d'une hormone fortement hypophosphatémiant : le **FGF23** (Fibroblast Growth Factor 23).

Isolée en 2001 par 2 équipes au travers de 2 pathologies distinctes (les tumeurs ostéomalaciantes et le rachitisme hypophosphatémiq ue autosomique dominant - ADHR), sa découverte fût une énorme avancée dans la compréhension des mécanismes de régulation de la phosphatémie (5).

Un chapitre ultérieur lui est dédié car son rôle est central dans la régulation de la phosphatémie (III.2.iii).

iv. Les parathyroïdes (Figure 3)

Les glandes parathyroïdes sécrètent une hormone **hypercalcémiant e et hypophosphatémiant e, la parathormone**, qui agit sur plusieurs tissus :

- Osseux : la sécrétion de PTH stimule la résorption osseuse par l'activation indirecte des ostéoclastes via les ostéoblastes et leurs récepteurs au RANK-L qui augmente le nombre d'ostéoclastes et leur activité (6).
- Rénal et digestif : la PTH accroît l'excrétion rénale de phosphate et favorise la rétention de calcium. Elle permet aussi d'augmenter la production rénale de calcitriol et ainsi d'augmenter l'absorption intestinale de calcium et de phosphate.

2. Les hormones régulatrices

i. Le calcitriol

La vitamine D3 s'obtient soit :

- de manière exogène par l'alimentation,
- de manière endogène. La vitamine D3 est produite à partir du 7-dehydrocholesterol sous l'action des UVB. Elle sera ensuite transformée en 25-hydroxy vitamine D3 dans le foie via l'enzyme 25-hydroxylase puis en 1,25-dihydroxy vitamine D3, également appelée calcitriol, dans le tubule rénal proximal via l'enzyme 1-alpha-hydroxylase.

Le calcitriol a une action sur l'intestin grêle lui permettant d'absorber le calcium et le phosphore via les cotransporteurs Npt2b. Quand la calcitriolémie diminue, ces co-transporteurs sont inhibés.

La 1-alpha-hydroxylase rénale (et donc la production de calcitriol) est stimulée par la PTH et inhibée par le FGF23.

Par une action de contre-régulation, quand la concentration de calcitriol augmente, la production de FGF23 augmente et celle de la PTH diminue.

ii. La parathormone (Figure 3)

La production par les parathyroïdes de PTH est stimulée par la baisse de la calcémie, par l'augmentation de la phosphatémie et par la baisse de la calcitriolémie.

Dans l'os, la PTH va stimuler la production et l'activation des ostéoclastes afin d'aboutir à une résorption osseuse qui va augmenter la concentration de calcium et de phosphate.

Elle va contribuer également à l'augmentation de production de FGF23 par les ostéocytes.

Aux reins, elle stimule d'une part la production de calcitriol pour majorer la réabsorption intestinale de calcium et de phosphore. D'autre part, elle augmente l'endocytose des transporteurs rénaux Npt2 afin de favoriser l'excrétion urinaire de phosphate.

Globalement, la PTH est donc plutôt hypophosphatémiant, sauf en cas d'insuffisance rénale.

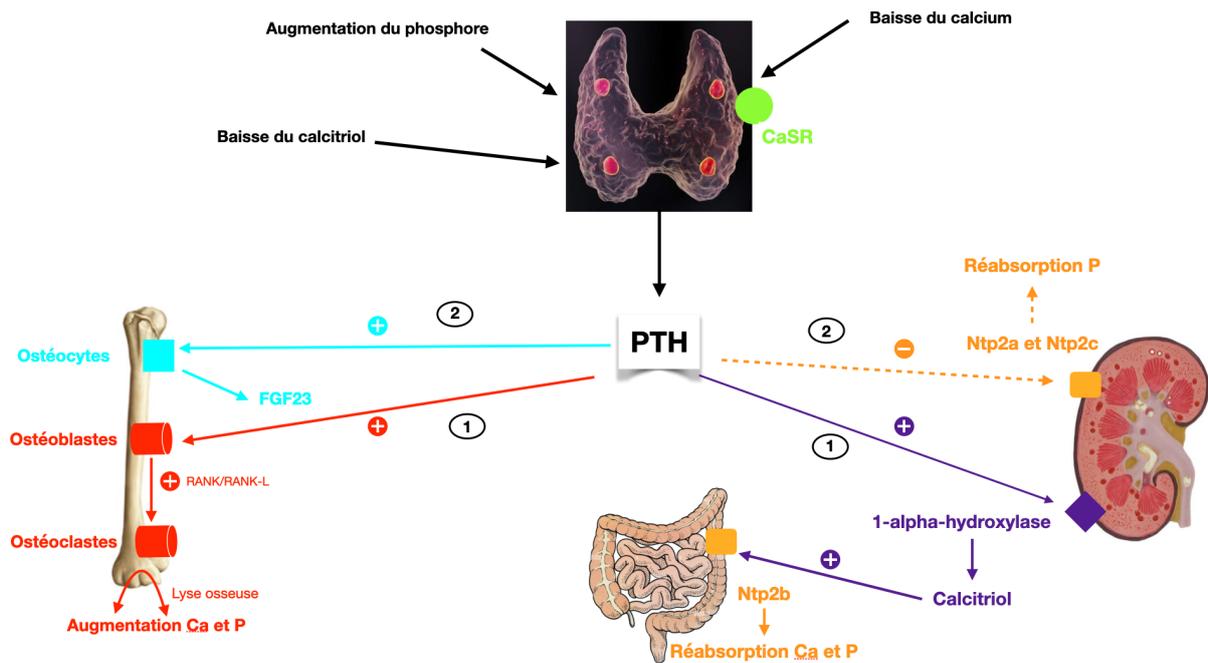


Figure 3 : Principales actions de la PTH :

(1) : Hypercalcémiantes : résorption osseuse, absorption digestive

(2) : Hypophosphatémiantes : sécrétion de FGF23, diminution de la réabsorption rénale de phosphore

iii. Le FGF23

- Synthèse et dégradation

Le FGF23 est l'élément central de la régulation de la phosphatémie. Il s'agit d'une hormone **hypophosphatémiant** produite principalement par les **ostéocytes et ostéoblastes** mais il semble qu'il pourrait être exprimé par d'autres organes (foie, cœur, reins, parathyroïdes ou thyroïde) dans certains contextes pathologiques (7, 8, 9).

Il est exprimé par un gène porté par le chromosome 12p13 (10). Sa concentration normale dans le sang varie de 5 à 45 pg/ml.

Il s'agit d'un peptide dont la **forme active est la forme non clivée**, intacte (iFGF23).

Afin d'être dégradé et régulé, le FGF23 intact est clivé en 2 peptides (le N-terminal et le C-terminal ou cFGF23) entre les acides aminés 179 et 180 au niveau du site $^{176}\text{RXXR}^{179}\text{S}^{180}$ (R : arginine ; S : serine) par une protéase encore inconnue. (11, Figure 4).

Le processus de clivage est régulé en partie par 2 protéines :

- La protéine GALNT3 qui permet la glycosylation du FGF23 en plusieurs sites et notamment en Thr178, ce qui protège le FGF23 de la protéolyse (12).
- La protéine FAM20C qui permet la phosphorylation de FGF23 en Ser180, ce qui empêche la glycosylation et ainsi favorise sa protéolyse (13).

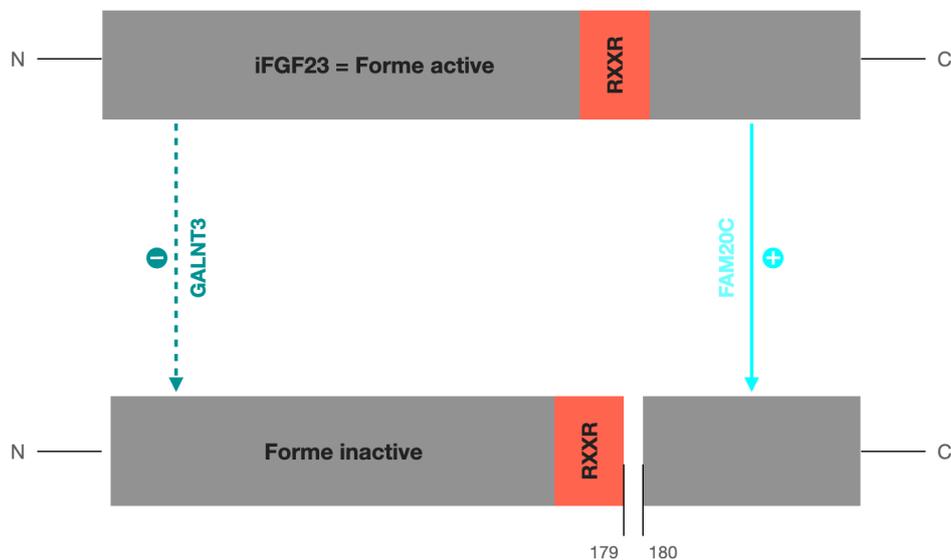


Figure 4 : FGF23 et ses 2 fragments N et C-terminaux, inspiré de Courbebaisse M, Lanske B (14)

- Co-récepteur

La liaison du FGF23 seul à son récepteur, ne suffit pas à l'activer. Il a besoin d'un corécepteur : α -Klotho (15, Figure 5).

Il s'agit d'une protéine transmembranaire se liant à la partie C-terminale du FGF23 permettant d'apporter aux récepteurs du FGF une spécificité supplémentaire (16). Effectivement les FGFR sont présents de manière ubiquitaire (15) mais peu de tissus peuvent les activer.

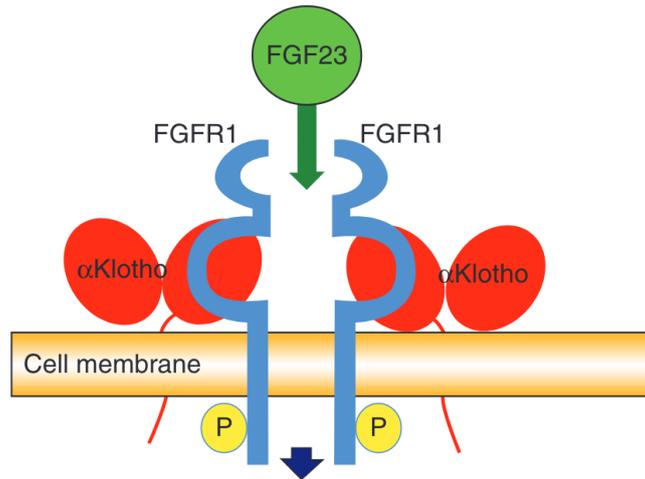


Figure 5 : signalisation FGF23/alpha-Klotho, d'après Courbebaisse M, Lanske B (14)

- Mécanismes d'action (Figure 6, Tableau 1)

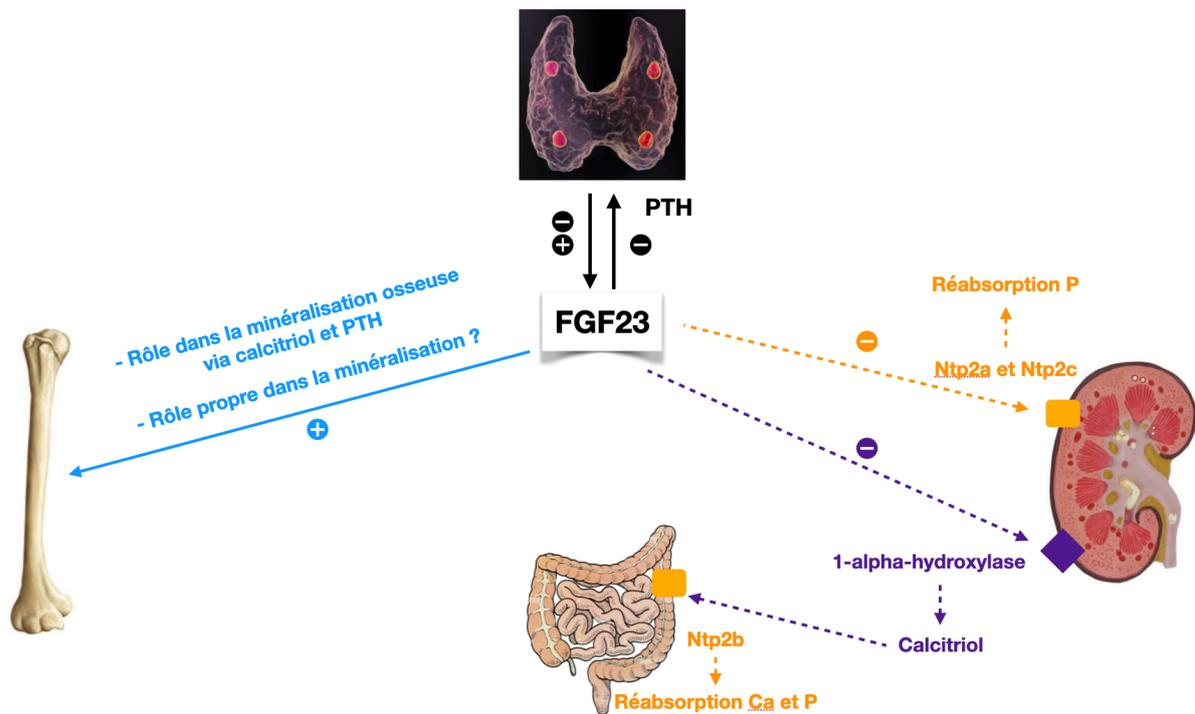


Figure 6 : Principales actions du FGF23

1. Action sur le rein (Figure 7)

Son action principale concerne le tubule rénal proximal par l'inhibition des co-transporteurs Npt2a et Npt2c. Il permet aussi l'inhibition de la 1-alpha-hydroxylase et la stimulation de la 24-hydroxylase diminuant ainsi la production de calcitriol (17). Ces 2 actions inhibent la réabsorption rénale et l'absorption digestive de phosphate (11).

Le mécanisme d'inhibition de Npt2a par le FGF23 passe par la phosphorylation de la protéine NHERF1 (Na⁺/H⁺ exchanger regulating factor 1), qui sert habituellement à stabiliser Npt2a sur la membrane apicale. NHERF1 phosphorylée va entraîner l'endocytose et dégradation lysosomale de Npt2a et diminuant ainsi la réabsorption du phosphate. Le mécanisme d'action du FGF23 sur Npt2c est encore inconnu (18, 19, 20).

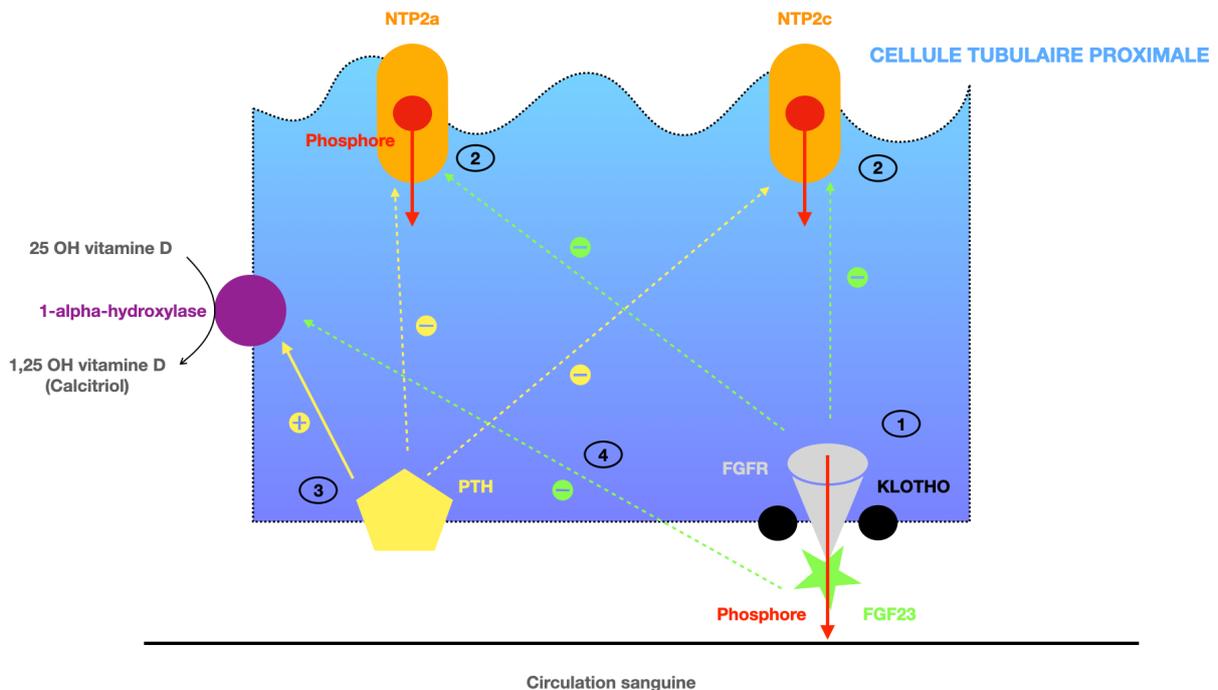


Figure 7 : Réabsorption tubulaire du phosphate, inspiré du CUEN.

Le FGF23 venant se fixer sur son FGF-récepteur, avec l'aide de son co-récepteur Klotho (1), va inhiber la réabsorption du phosphate par l'inactivation des transporteurs Npt2a et Npt2b présents sur la cellule tubulaire proximale (2). La PTH a aussi une action hypophosphatémiante par l'inhibition de ces mêmes transporteurs (3). En parallèle, le FGF23 empêche également la 1-alpha-hydroxylase de former du calcitriol à partir de la 25-OH vitamine D (4).

2. Action sur l'os

Le FGF23 agit indirectement sur le tissu osseux via ses actions sur la PTH et le calcitriol.

3. Action sur les parathyroïdes

Le FGF23 agit également sur les glandes parathyroïdes par le biais de plusieurs mécanismes :

- L'augmentation des récepteurs sensibles au calcium et à la vitamine D (21, 22, 23).
- La diminution de la production d'ARN messenger de la PTH (22).
- L'augmentation de la production de calcitriol dans les parathyroïdes (22).
- Une voie calcineurine-dépendante qui freinerait la synthèse de PTH (24).

4. Action sur le tube digestif

Le FGF23 a une action sur l'intestin essentiellement par l'inhibition du co-transporteur Npt2b via la baisse du calcitriol (25, 26).

- Régulation systémique du FGF23 (Tableau 1)
 - Par le fer : des études (27, 28, 29) montrent que la carence en fer induit une augmentation de la production de FGF23. En conditions physiologiques, cette augmentation de production ne conduit pas à une hypophosphatémie car elle est accompagnée d'une augmentation compensatrice de la destruction du FGF23 par son clivage. Ainsi, lors d'une carence martiale, **la forme clivée, inactive (cFGF23) augmente mais pas la forme intacte, active (iFGF23)**. Il n'y a donc pas d'hypophosphatémie.
En revanche, si la carence martiale survient dans un contexte de dysfonction de la régulation du FGF23 (surproduction ou défaut de clivage), elle pourra alors s'accompagner d'une hypophosphatémie avec signes cliniques (rachitisme ou ostéomalacie).
C'est le cas dans le rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant (ADHR), maladie génétique caractérisée par une mutation stabilisatrice du FGF23 rendant son clivage impossible. Cette pathologie peut se révéler alors à l'adolescence, lors des premières menstruations, ou se présenter par des « poussées » au cours de la vie lors de situations de carences martiales.

Il sera détaillé ci-après (chapitre B.III), comment le fer injectable semble agir par un mécanisme similaire.

- Par le calcitriol : il stimule la transcription du FGF23 dans les ostéocytes en se liant aux récepteurs de la vitamine D (VDRE) (30, 31). Par ailleurs, il réduirait la production de DMP-1 (dentin-matrix protein 1), un inhibiteur du FGF23 (32).
- Par le phosphate : l'augmentation de phosphate dans les ingestats alimentaires augmente le taux de FGF23 (33, 34, 35).
- Par la PTH : les données de la littérature sont contradictoires quant à une élévation du FGF23 ou une baisse de celui-ci après administration de PTH. Il est possible qu'il existe des stimuli différents en fonction du taux de minéralisation osseuse : l'administration intermittente de PTH chez les souris augmente la formation osseuse et réduit le taux de FGF23 alors que l'administration continue de PTH fait l'inverse (36).
- Par le calcium : L'élévation de la calcémie fait augmenter le FGF23 (37, 38).

	P	Ca	Calcitriol	PTH	Carence en fer
Action du FGF23	↓	↓	↓	↓	0
Régulation du FGF23	↑	↑	↑	?	↑

Tableau 1 : résumé des actions du FGF23 et de sa régulation systémique.

3. L'HYPOPHOSPHATÉMIE

I. Généralités

L'hypophosphatémie est définie par un taux de phosphate sanguin strictement inférieur à 0,8 mmol/L. Il a été proposé différents grades de sévérité selon le CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (39) :

- grade 1 (bénin) : 0,8 mmol/L
- grade 2 (modéré) : 0,6-0,79 mmol/L
- grade 3 (sévère) : 0,3-0,59 mmol/L

- grade 4 (risque vital) : < 0,3 mmol/L
- grade 5 : décès

L'hypophosphatémie est rare dans la population générale mais concerne 2 à 3% des patients hospitalisés et jusqu'à 28% des patients de réanimation. Elle peut être responsable de signes cliniques sévères.

II. Mécanismes

Il existe 3 mécanismes principaux à une hypophosphatémie :

- l'augmentation de l'excrétion rénale ou diminution de sa réabsorption.
- la diminution de l'absorption digestive.
- la redistribution du phosphore vers le secteur intra-cellulaire appelée hypophosphatémie de transfert.

III. Causes (Tableau 2)

Mécanismes physiopathologiques	Causes d'hypophosphatémie
Excrétion rénale augmentée	<ul style="list-style-type: none"> - acidose sanguine - atteinte tubulaire rénale - hyperparathyroïdie - hypovitaminose D - corticostéroïdes, syndrome de Cushing - diurétiques, anti-rétroviraux, certaines chimiothérapies, sirolimus - expansion volémique - hypersécrétion de FGF23
Absorption intestinale diminuée	<ul style="list-style-type: none"> - dénutrition - malabsorption intestinale - diarrhée/vomissement - hypovitaminose D - aspirations itératives - chélateurs de phosphore
Redistribution du phosphore	<ul style="list-style-type: none"> - alcalose sanguine - renutrition inappropriée - insuline/glucose - catécholamines - antiacides - supplémentation IV en fer - processus prolifératifs - hungry bone syndrom (réabsorption massive de phosphate par les os ostéopéniques après chirurgie d'hyperparathyroïdie primaire)
Mécanismes multiples	<ul style="list-style-type: none"> - état post-opératoires - traumatisme - brûlure - infection - intoxication alcoolique

Tableau 2 : les principales causes d'hypophosphatémie selon Padelli M (40).

IV. Conséquences cliniques (40, 41, 42)

L'hypophosphatémie chronique peut avoir de graves conséquences, notamment sur le squelette, pouvant conduire à un handicap majeur. Elle peut entraîner une ostéopénie par activation ostéoclastique et une ostéomalacie ou un rachitisme par défaut de minéralisation de la matrice osseuse nouvellement formée, conduisant à l'accumulation de tissu ostéoïde. Ces troubles du métabolisme osseux peuvent aboutir à des douleurs osseuses, à des déformations osseuses et même à des fractures multiples spontanées, principalement localisées aux membres inférieurs, au rachis, aux côtes, au bassin et aux omoplates. Il peut exister également des troubles de l'émail dentaire.

Très fréquemment, il existe une faiblesse musculaire associée ainsi qu'une asthénie, liées directement à l'hypophosphatémie. Ces signes cliniques, peu spécifiques, sont assez souvent confondus avec des troubles musculaires ou neurologiques et peuvent entraîner un retard diagnostique.

L'hypophosphatémie aiguë est rarement à l'origine de symptômes. Ceux-ci apparaissent généralement lorsqu'elle est inférieure à 0,45 mmol/L et traduisent une déplétion intracellulaire. Lorsqu'elle est symptomatique, l'hypophosphatémie aiguë peut causer de graves complications, principalement par un déficit en ATP :

- cardiaques : insuffisances cardiaques aiguës, troubles du rythme
- respiratoires : insuffisances respiratoires aiguës, diminution des apports d'oxygènes (augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène)
- neuro-musculaires : encéphalopathies métaboliques, pseudo-Guillain-Barré, convulsions, rhabdomyolyse, coma (entre autres)
- hématologiques : anémies hémolytiques, altération des fonctions plaquettaires et leucocytaires

4. **LE FER INJECTABLE**

I. Types et composition (Tableau 3)

Les différentes préparations de fer injectables sont des complexes de fer et d'hydrate de carbone. Dans la circulation, le fer se lie fortement à la transferrine. Afin de corriger la carence martiale, il faut donc que les doses de fer injecté soient importantes afin de dépasser la capacité de transport de la transferrine. Cette association avec l'hydrate de carbone permet à la fois de s'assurer de la bonne délivrance des ions de fer directement aux cellules mais aussi de les délivrer sous une forme non toxique. En effet, le fer libre dans le sang subit des réactions d'oxydo-réduction qui le rend toxique. Le fer est donc retenu jusqu'à ce que la jonction avec l'hydrate de carbone soit métabolisée dans les cellules, surtout dans les progéniteurs des globules rouges et les neurones, via un récepteur à la transferrine (43).

La grande différence entre les 3 générations de fers injectables réside dans l'hydrate de carbone qui va conditionner la taille du complexe, le nombre d'atome de fer contenu dans chaque complexe et sa capacité à être métabolisé plus ou moins facilement dans les cellules.

La **première génération** de fer injectable, dont l'hydrate de carbone est de haut poids moléculaire (Ferrisat[®] ou Fer dextran) n'est plus utilisée devant son risque allergique important (retiré du marché Français en 2015).

Ceci a conduit au développement d'une **seconde génération** de fer injectable dans les années 1990 composée d'un complexe d'hydroxyde de fer et de saccharose (Venofer[®], Fer[®]) de bas poids moléculaire provoquant beaucoup moins de réactions anaphylactiques. Cependant, leur usage est rendu difficile par une durée de perfusion plus longue et des doses limitées du fait d'une grande quantité de fer labile relâché dans le sang responsable d'effets secondaires et de stress oxydatif.

Il a donc été développé une **troisième génération** de fer injectable, composée d'un hydroxyde de fer et de carboxymaltose (Ferinject[®]) ou de polymaltose (Monover[®], non disponible en France).

Ceux-ci permettent, grâce à un complexe d'hydrate de carbone plus compacte, de libérer le fer de manière contrôlée en générant moins de fer labile non lié à la transferrine. La recharge est donc plus rapide grâce à des posologies autorisées plus importantes (44).

Nom commercial	DCI	Hydrate de carbone associé
Ferisat, Cosmofer, Dexferrum, Infed	Fer dextran	Complexe d'hydroxyde dextran
Ferlecit	Sodium ferric gluconate	Gluconate de sodium
Ferinject, Injectafer	Fer carboxymaltose	Carboxymaltose
Feraheme	Ferumoxytol	Polyglucose sorbitol carboxyméthyléther
Fer IV, Venofer	Fer saccharose	Saccharose
Monover	Fer derisomaltose (anciennement isomaltoside) ou polymaltose	Dérisomaltose

Tableau 3 : Les différents types de fer et leurs hydrates de carbone.

II. Le fer injectable en gastro-entérologie

Le fer sous forme injectable est un traitement largement utilisé dans les services de gastro-entérologie pour le traitement de la carence martiale responsable ou non d'une anémie. Celle-

ci est relativement répandue chez les malades de ces services, principalement du fait de saignements digestifs chroniques, de malabsorptions ou d'autres causes (Tableau 4).

<p>Saignements digestifs chroniques</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer colorectal, cancer gastrique • MICI • Ulcères • Angiodysplasies • Parasitoses • AINS ou aspirine
<p>Malabsorption</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrectomie, bypass duodéal, chirurgie bariatrique • Maladie coeliaque • Maladie de Biermer • Infection à Helicobacter pylori • IPP ou anti-H2 • Pica syndrome (ingestion de matières non alimentaires), pagophagie (ingestion de glaçon, givre ou produits surgelés) • Génétique : syndrome IRIDA (anémie ferriprive réfractaire au traitement martial)
<p>Causes multiples</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MICI • Cancers • Chirurgies

Tableau 4 : Principales causes de carence martiale en gastro-entérologie, d'après Camaschella C. (45)

Les patients de gastro-entérologie sont donc particulièrement exposés aux complications potentielles de ces traitements et notamment à l'hypophosphatémie.

III. Conséquences sur le métabolisme du phosphore

Comme nous l'avons précédemment exposé (Chapitre B.III.b.iii.Régulation systémique), l'état de carence martiale augmente la production du FGF23 mais sans induire d'hypophosphatémie grâce à une destruction (clivage) compensatrice. Le taux de FGF23 actif (iFGF23) n'augmente pas (Figure 8A).

Nous avons également vu qu'en cas de dysfonction de la régulation du FGF23 (surproduction ou défaut de clivage), une carence martiale peut entraîner une hypophosphatémie accompagnée de signes cliniques de rachitisme ou d'ostéomalacie. Le taux de iFGF23 augmente (Figure 8B).

C'est le cas dans le rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant (ADHR), maladie génétique dans laquelle une mutation du FGF23 rend son clivage impossible. Dans cette pathologie, il a été rapporté des « poussées » lors des épisodes de carence martiale (menstruations notamment).

Depuis la mise en évidence du risque d'hypophosphatémie dans les suites d'une injection de fer, plusieurs auteurs ont tenté de comprendre les mécanismes sous-tendant cet effet indésirable.

Il a été constaté que tous les types de fer étaient concernés avec cependant une plus grande incidence avec le carboxymaltose ferrique (FCM) (Ferrinject®) et le saccharose ferrique (Venofer®, Fer®). L'hydroxyde ferrique dextran (Ferrisat®) ou le fer dérisomaltose (Monover®) semblent moins pourvoyeurs d'hypophosphatémies (46, 47, 48, 49). A titre d'exemple, dans une méta-analyse de 2020 (48), l'incidence d'hypophosphatémie sous FCM était de 47% contre 4% pour le fer polymaltose.

Concernant le mécanisme de l'hypophosphatémie après fer injectable, plusieurs hypothèses ont été proposées. Dans un premier temps, il a été proposé un effet néphrotoxique direct du fer qui augmenterait alors les pertes rénales de phosphate (50, 51). Une autre hypothèse était que suite à la correction de la carence martiale, il existait reprise rapide de l'érythropoïèse conduisant à l'absorption intracellulaire du phosphate depuis le secteur extracellulaire (52). Ces 2 hypothèses ne sont actuellement plus retenues.

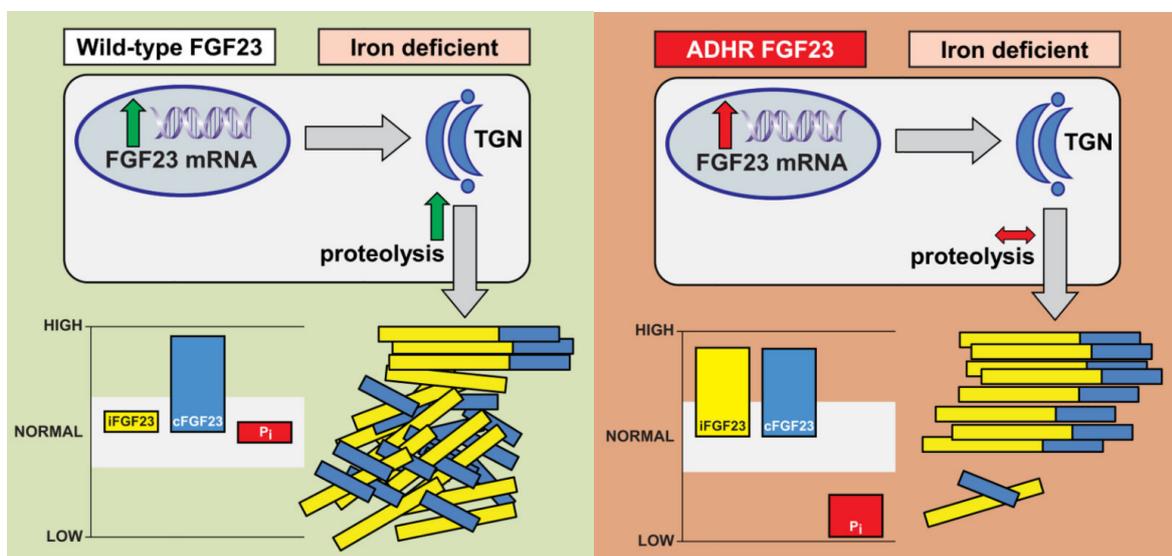


Figure 8A (en vert) : effets de la carence martiale chez un patient sans anomalie du FGF23. La synthèse est augmentée mais la protéolyse également.

Figure 8B (en orange) : effets supposés de la supplémentation martiale intraveineuse sur le FGF23. La carence martiale entraîne, comme sur la figure précédente, une augmentation du FGF23 intact. En revanche, la protéolyse du FGF23, comme dans le rachistisme hypophosphatémique autosomique dominant, est bloquée, aboutissant à une augmentation de la portion iFGF23 circulante. D'après Wolf et al (29).

L'hypothèse actuellement retenue est celle d'un effet médicament-dépendant et non classe-dépendant.

En situation de carence martiale, il existe une augmentation de la transcription et du clivage du FGF23 conduisant à une augmentation isolée de la forme clivée de FGF23 (cFGF23), qui se normalise à la levée de la carence martiale (Figure 8A). Il semblerait que l'hydrate de carbone associé à certains types de fer IV (et notamment au FCM), inhibe le clivage du FGF23, conduisant à l'augmentation de sa forme active (iFGF23) et donc à une perte rénale de phosphate puis à une hypophosphatémie (28, 44, 53). Dans l'étude de Wolf et al en 2013 (28) où des femmes souffrant de carence martiale recevaient soit du FCM soit du fer Dextran, on remarque que dans les 2 groupes, le taux de cFGF23 diminue rapidement avec la levée de la carence martiale mais seul le groupe ayant reçu du FCM voit ses taux de iFGF23 augmenter, accompagné d'une augmentation de l'excrétion urinaire de phosphate. On observe que la diminution du clivage du FGF23 après fer injectable augmente d'autant plus que la carence martiale est profonde (28).

Il est possible que le fer injectable, et notamment le FCM, induise une glycosylation ou autre modification post-transcriptionnelle qui protégerait le FGF23 du clivage (28).

Par ailleurs, en plus de son action phosphaturiante, le FGF23 inhibe la production de calcitriol, pouvant conduire à une hypocalcémie modérée associée à une hyperparathyroïdie secondaire qui protège de l'hypocalcémie sévère mais aggrave et prolonge l'hypophosphatémie et stimule le remodelage osseux (28, 53, 54).

L'ensemble de ces modifications biochimiques sous l'action du fer injectable ont récemment été résumées sous le nom de 6H-syndrome pour « hypophosphatemia, high FGF23, high urinary phosphate excretion, hypocalcitriolemia, hypocalcemia, and secondary hyperparathyroidism ».

IV. Conséquences cliniques

Les principales manifestations cliniques musculosquelettiques d'une hypophosphatémie après perfusion de fer se manifestent sous forme de faiblesses et douleurs musculaires proximales, de douleurs osseuses diffuses et d'ostéomalacie pouvant conduire à des fractures. Ce tableau clinique est relativement comparable à ce que l'on retrouve chez les patients atteints de rachitisme hypophosphatémique génétique ou d'ostéomalacie oncogénique avec élévation du FGF23. Ces symptômes sont surtout l'adage des patients recevant des perfusions répétées, majoritairement des perfusions de FCM, et augmentent en fréquence et en sévérité avec la

durée et la profondeur de l'hypophosphatémie. Cependant, la plupart du temps, cette hypophosphatémie reste asymptomatique (55).

Afin d'identifier les patients les plus susceptibles de développer une hypophosphatémie dans les suites d'un traitement par fer injectable, chez qui il convient de mettre en place une surveillance particulière, la FDA a proposé plusieurs facteurs de risque potentiels mais ceux-ci restent controversés (56, Tableau 5). En effet, seul le type de fer est un facteur de risque d'hypophosphatémie prouvé à l'heure actuelle (57).

Facteurs de risque de développer une hypophosphatémie après administration intraveineuse de FCM
<ul style="list-style-type: none">• Taux bas de phosphate basal• Carence en vitamine D• Hyperparathyroïdie• Transplantation rénale• Chirurgie bariatrique• Médicaments• Âge élevé• Dénutrition• Malabsorption• Taux de ferritine bas• Carence martiale sévère

Tableau 5 : facteurs de risque de développer une hypophosphatémie après administration de carboxymaltose ferrique d'après la FDA « ferric carboxymaltose drug label » (56.)

Références Bibliographiques

1. Okada M, Imamura K, Fuchigami T, Omae T, Iida M, Nanishi F, et al. [2 cases of nonspecific multiple ulcers of the small intestine associated with osteomalacia caused by long-term intravenous administration of saccharated ferric oxide]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. Nov 1982;71(11):1566-72.
2. Okada M, Imamura K, Iida M, Fuchigami T, Omae T. Hypophosphatemia induced by intravenous administration of saccharated iron oxide. *Klin Wochenschr*. 17 janv 1983;61(2):99-102.
3. Werner A, Moore ML, Mantei N, Biber J, Semenza G, Murer H. Cloning and expression of cDNA for a Na/Pi cotransport system of kidney cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1 nov 1991;88(21):9608-12.
4. Manghat P, Sodi R, Swaminathan R. Phosphate homeostasis and disorders. *Ann Clin Biochem*. 1 nov 2014;51(6):631-6.
5. Bowe AE, Finnegan R, Jan de Beur SM, Cho J, Levine MA, Kumar R, et al. FGF-23 inhibits renal tubular phosphate transport and is a PHEX substrate. *Biochem Biophys Res Commun*. 22 juin 2001;284(4):977-81.
6. Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of Phosphate Homeostasis by PTH, Vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med*. 2010;61:91-104.
7. Prié D, Forand A, Francoz C, Elie C, Cohen I, Courbebaisse M, et al. Plasma fibroblast growth factor 23 concentration is increased and predicts mortality in patients on the liver-transplant waiting list. *PLoS One*. 2013;8(6):e66182.
8. Zanchi C, Locatelli M, Benigni A, Corna D, Tomasoni S, Rottoli D, et al. Renal expression of FGF23 in progressive renal disease of diabetes and the effect of ACE inhibitor. *PLoS One*. 2013;8(8):e70775.1.
9. Andrukhova O, Slavic S, Odörfer KI, Erben RG. Experimental Myocardial Infarction Upregulates Circulating Fibroblast Growth Factor-23. *J Bone Miner Res*. oct 2015;30(10):1831-9.
10. Bhattacharyya N, Chong WH, Gafni RI, Collins MT. Fibroblast growth factor 23: state of the field and future directions. *Trends Endocrinol Metab*. déc 2012;23(12):610-8.
11. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 22 mai 2001;98(11):6500-5.
12. Kato K, Jeanneau C, Tarp MA, Benet-Pagès A, Lorenz-Depiereux B, Bennett EP, et al. Polypeptide GalNAc-transferase T3 and familial tumoral calcinosis. Secretion of

- fibroblast growth factor 23 requires O-glycosylation. *J Biol Chem.* 7 juill 2006;281(27):18370 7.1.
13. Tagliabracci VS, Engel JL, Wiley SE, Xiao J, Gonzalez DJ, Nidumanda Appaiah H, et al. Dynamic regulation of FGF23 by Fam20C phosphorylation, GalNAc-T3 glycosylation, and furin proteolysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 avr 2014;111(15):5520 5.
 14. Courbebaisse M, Lanske B. Biology of Fibroblast Growth Factor 23: From Physiology to Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1 mai 2018;8(5):a031260.
 15. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature.* 7 déc 2006;444(7120):770 4.
 16. Yamazaki Y, Tamada T, Kasai N, Urakawa I, Aono Y, Hasegawa H, et al. Anti-FGF23 neutralizing antibodies show the physiological role and structural features of FGF23. *J Bone Miner Res.* sept 2008;23(9):1509 18.1.
 17. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res.* mars 2004;19(3):429 35.1.
 18. Gattineni J, Bates C, Twombly K, Dwarakanath V, Robinson ML, Goetz R, et al. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. *Am J Physiol Renal Physiol.* août 2009;297(2):F282-291.1.
 19. Weinman EJ, Steplock D, Shenolikar S, Biswas R. Fibroblast growth factor-23-mediated inhibition of renal phosphate transport in mice requires sodium-hydrogen exchanger regulatory factor-1 (NHERF-1) and synergizes with parathyroid hormone. *J Biol Chem.* 28 oct 2011;286(43):37216 21.1.
 20. Andrukhova O, Zeitz U, Goetz R, Mohammadi M, Lanske B, Erben RG. FGF23 acts directly on renal proximal tubules to induce phosphaturia through activation of the ERK1/2-SGK1 signaling pathway. *Bone.* Sept 2012;51(3):621 8.
 21. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest.* déc 2007;117(12):4003 8.1.
 22. Krajcnik T, Björklund P, Marsell R, Ljunggren O, Akerström G, Jonsson KB, et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 α -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol.* oct 2007;195(1):125 31.1.
 23. Canalejo R, Canalejo A, Martinez-Moreno JM, Rodriguez-Ortiz ME, Estepa JC, Mendoza FJ, et al. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol.* Juill 2010;21(7):1125 35.

24. Olauson H, Larsson TE. FGF23 and Klotho in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* Juill 2013;22(4):397-404.1.
25. Miyamoto K, Ito M, Kuwahata M, Kato S, Segawa H. Inhibition of intestinal sodium-dependent inorganic phosphate transport by fibroblast growth factor 23. *Ther Apher Dial.* août 2005;9(4):331-5.1.
26. Inoue Y, Segawa H, Kaneko I, Yamanaka S, Kusano K, Kawakami E, et al. Role of the vitamin D receptor in FGF23 action on phosphate metabolism. *Biochem J.* 15 août 2005;390(Pt 1):325-31.
27. Farrow EG, Yu X, Summers LJ, Davis SI, Fleet JC, Allen MR, et al. Iron deficiency drives an autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) phenotype in fibroblast growth factor-23 (Fgf23) knock-in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 nov 2011;108(46):E1146-1155.1.
28. Wolf M, Koch TA, Bregman DB. Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. *J Bone Miner Res.* août 2013;28(8):1793-803.1.
29. Wolf M, White KE. Coupling FGF23 Production and Cleavage: Iron Deficiency, Rickets and Kidney Disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* juill 2014;23(4):411-9.
30. Kolek OI, Hines ER, Jones MD, LeSueur LK, Lipko MA, Kiela PR, et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ upregulates FGF23 gene expression in bone: the final link in a renal-gastrointestinal-skeletal axis that controls phosphate transport. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* déc 2005;289(6):G1036-1042.1.
31. Liu S, Tang W, Zhou J, Stubbs JR, Luo Q, Pi M, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol.* mai 2006;17(5):1305-15.1.
32. Nociti FH, Foster BL, Tran AB, Dunn D, Presland RB, Wang L, et al. Vitamin D represses dentin matrix protein 1 in cementoblasts and osteocytes. *J Dent Res.* févr 2014;93(2):148-54.1.
33. Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R. Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2005;90(3):1519-24.
34. Antonucci DM, Yamashita T, Portale AA. Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2006;91(8):3144-9.
35. Burnett SAM, Gunawardene SC, Bringhurst FR, Jüppner H, Lee H, Finkelstein JS. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *J Bone Miner Res.* août 2006;21(8):1187-96.

36. Samadfam R, Richard C, Nguyen-Yamamoto L, Bolivar I, Goltzman D. Bone formation regulates circulating concentrations of fibroblast growth factor 23. *Endocrinology*. Nov 2009;150(11):4835-45.
37. Rodriguez-Ortiz ME, Lopez I, Muñoz-Castañeda JR, Martinez-Moreno JM, Ramírez AP, Pineda C, et al. Calcium deficiency reduces circulating levels of FGF23. *J Am Soc Nephrol*. juill 2012;23(7):1190-7.
38. David V, Dai B, Martin A, Huang J, Han X, Quarles LD. Calcium regulates FGF-23 expression in bone. *Endocrinology*. Déc 2013;154(12):4469-82.
39. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). :196.
40. Padelli M, Leven C, Sakka M, Plé-Gautier E, Carr. J-L. [Causes, consequences and treatment of hypophosphatemia: A systematic review]. *Presse Med*. Nov 2017;46(11):987-99.
41. Masson E. Hypophosphatémie [Internet]. EM-Consulte. [cité 29 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/710355/hypophosphatemie>
42. Sharma S, Hashmi MF, Castro D. Hypophosphatemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 8 oct 2021].1.
43. Schaefer B, Meindl E, Wagner S, Tilg H, Zoller H. Intravenous iron supplementation therapy. *Mol Aspects Med*. Oct 2020;75:100862.
44. Kassianides X, Bhandari S. Hypophosphataemia, fibroblast growth factor 23 and third-generation intravenous iron compounds: a narrative review. *Drugs Context* [Internet]. 19 janv 2021 [cité 25 mars 2021];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7819638/>
45. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 7 mai 2015;372(19):1832-43.
46. Espen Detlie T, Lindstrøm JC, Jahnsen ME, Finnes E, Zoller H, Moum B, et al. Incidence of hypophosphatemia in patients with inflammatory bowel disease treated with ferric carboxymaltose or iron isomaltoside. *Aliment Pharmacol Ther*. Août 2019;50(4):397-406.
47. Wolf M, Rubin J, Achebe M, Econs MJ, Peacock M, Imel EA, et al. Effects of Iron Isomaltoside vs Ferric Carboxymaltose on Hypophosphatemia in Iron-Deficiency Anemia: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 4 févr 2020;323(5):432-43.
48. Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, Tilg H, Kennedy NA, Wolf M, et al. Hypophosphataemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside-a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 13 nov 2020;
49. Wolf M, Chertow GM, Macdougall IC, Kaper R, Krop J, Strauss W. Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia. *JCI Insight*. 6 déc 2018;3(23):124486.

50. Prats M, Font R, García C, Cabré C, Jarrod M, Veá AM. Effect of ferric carboxymaltose on serum phosphate and C-terminal FGF23 levels in non-dialysis chronic kidney disease patients: post-hoc analysis of a prospective study. *BMC Nephrol.* 31 juill 2013;14:167.
51. Sato K, Shiraki M. Saccharated ferric oxide-induced osteomalacia in Japan: iron-induced osteopathy due to nephropathy. *Endocr J.* août 1998;45(4):431-9.
52. Van Wyck DB, Mangione A, Morrison J, Hadley PE, Jehle JA, Goodnough LT. Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized, controlled trial. *Transfusion.* déc 2009;49(12):2719-28.
53. Edmonston D, Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nat Rev Nephrol.* janv 2020;16(1):7-19.
54. Schaefer B, Tobiasch M, Wagner S, Glodny B, Tilg H, Wolf M, et al. Hypophosphatemia after intravenous iron therapy: Comprehensive review of clinical findings and recommendations for management. *Bone.* 15 sept 2021;154:116202.
55. Schaefer B, Glodny B, Wolf M, Zoller H. Letter: inconsistency in reporting of hypophosphatemia after intravenous iron. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2017;46(6):641-3.
56. Ferric carboxymaltose drug label (FDA).
57. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/203565s009lbl.pdf. Accessed October 20, 2020. 1.
58. Schaefer B, Zoller H, Wolf M. Risk Factors for and Effects of Persistent and Severe Hypophosphatemia Following Ferric Carboxymaltose. *J Clin Endocrinol Metab.* 24 mars 2022;107(4):1009-19.

ARTICLE

Introduction

Le fer sous forme injectable est largement utilisé depuis plusieurs années pour le traitement de la carence martiale avec ou sans anémie. La tolérance est globalement excellente mais parmi ses rares effets indésirables, la survenue d'une hypophosphatémie est maintenant bien décrite, via l'augmentation du FGF23 (hormone hypophosphatémiant) (1, 2). La littérature rapporte que cette complication est plus fréquente sous certains types de fer (FCM), avec une hypophosphatémie plus sévère et plus durable. (3, 4, 5).

D'un point de vue clinique, l'hypophosphatémie semble être asymptomatique la plupart du temps mais les études à ce sujet sont rares et les manifestations cliniques sont probablement sous estimées. Lorsqu'elle est symptomatique, l'hypophosphatémie peut entraîner une ostéomalacie responsable d'un tableau rhumatologique sévère accompagné d'un lourd handicap. La connaissance et le diagnostic rapide de cet effet indésirable permet, par l'arrêt traitement, d'éviter des douleurs prolongées et une limitation fonctionnelle.

L'objectif de ce travail est d'évaluer, rétrospectivement, l'incidence de l'hypophosphatémie chez les patients du service de gastro-entérologie du CHU de Bordeaux traités par fer injectable, de décrire sa répercussion clinique et d'essayer de déterminer les facteurs favorisant sa survenue.

Matériels et méthodes

Population

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les patients du service de gastro-entérologie du CHU de Bordeaux ayant reçus au moins une perfusion de fer entre 2015 et 2020 d'après le registre de la pharmacie hospitalière.

Les données médicales de chaque patient ont été recueillies à partir de leur dossier médical informatisé du CHU (DxCare). Le seul critère d'exclusion sur l'ensemble de la population était l'âge inférieur à 18 ans (normes de phosphatémies différentes entre adultes et enfants). Parmi les patients ayant présenté une hypophosphatémie après la perfusion, ceux ayant une des comorbidités suivantes ont été exclus afin de limiter les facteurs de confusion : un passage en réanimation, une dénutrition sévère ou présence d'une nutrition parentérale, un sepsis non contrôlé, une situation palliative ou de fin de vie, une chirurgie lourde (essentiellement digestive), une hypokaliémie sévère (< 3 mmol/L), une insuffisance rénale aiguë et une hyperparathyroïdie primaire (6).

Les données recueillies pour chaque patient étaient les suivantes : l'âge, le sexe, la fonction rénale, le type de fer, la posologie et le nombre de perfusion reçues, la présence d'une MICI et son type, l'utilisation d'une biothérapie, la présence d'une hypophosphatémie antérieure à la perfusion, la date et la valeur de la première hypophosphatémie après perfusion, le nombre d'hypophosphatémies dans les 4 mois suivant la perfusion. Uniquement pour les patients ayant présenté une hypophosphatémie après la perfusion, ont été recueillies les données supplémentaires suivantes : la présence d'un traitement potentiellement inducteur d'hypophosphatémie, la présence de signes cliniques au moment de l'hypophosphatémie, la ferritinémie et la calcémie.

Groupes

Les patients inclus étaient répartis en 2 groupes : le groupe A comprenait les patients ayant présenté une hypophosphatémie après la perfusion et le groupe B ceux qui n'en avaient pas présenté.

Objectif principal et secondaires

L'objectif principal de notre étude était l'évaluation de l'incidence d'une hypophosphatémie, définie par un taux de phosphate sérique $< 0,8$ mmol/L, dans les 4 mois suivant la perfusion.

Les objectifs secondaires étaient :

- la recherche et la description d'une expression clinique de l'hypophosphatémie chez les patients avec hypophosphatémie (Groupe A).
- la recherche de facteurs de risque de développer une hypophosphatémie après perfusion de fer parmi les critères suivants : l'âge, le sexe, la présence d'une MICI, d'une biothérapie, d'une hypophosphatémie antérieure, la fonction rénale, le type de fer, la posologie de fer et le nombre de perfusion.

Caractéristiques biologiques

L'hypophosphatémie était définie par un taux de phosphore $< 0,8$ mmol/L et sa sévérité était définie selon les critères du CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) : modérée entre 0,6 et 0,79 mmol/L, sévère entre 0,3 et 0,59 mmol/L et grave $< 0,3$ mmol/L.

Les hypophosphatémies post-perfusion ont été recueillies uniquement si celles-ci apparaissaient dans les 4 mois suivant la perfusion afin de limiter les facteurs de confusion, en se basant sur les données de la littérature (1, 3, 4, 5).

Analyse statistique

Pour l'analyse statistique, le groupes A a été comparé au groupe B.

Les variables quantitatives ont été présentées en moyenne \pm écart-type, ou en médiane avec leur intervalle inter-quartile. Les variables qualitatives ont été décrites en pourcentages.

Les variables quantitatives ont comparées en utilisant un test de Student, ou un test de Wilcoxon si les données ne respectaient pas la loi normale du fait de la faible taille des effectifs pour certaines variables.

Les variables qualitatives ont été comparées en utilisant un test du Chi-2, voire un test exact de Fisher si nécessaire.

Les analyses ont été réalisées sur le logiciel STATA 13.1 SE (StataCorp, College station, TX 77485). Une p-value inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.

Résultats

Sur 1486 perfusions (923 patients), 32 perfusions (10 patients) ont été exclues du fait d'une erreur de logiciel ne parvenant pas à afficher les données.

Après exclusions des perfusions du groupe A sur les facteurs de confusion précédemment cités, il restait un total de 1244 perfusions soit 802 patients, répartis dans les 2 groupes comme suit (Figure 1) :

- groupe A : 136 perfusions soit 103 patients
- groupe B : 1108 perfusions soit 699 patients

Les caractéristiques démographiques et cliniques de la population totale et des groupes sont présentées dans le Tableau 1.

A noter que pour l'analyse statistique sur les critères imputables aux patients (sexe, âge, MICI, nombre de perfusions), 7 patients étaient présents en double dans le groupe A, (car ayant présenté des hypophosphatémies après plusieurs perfusions), ils n'ont donc été comptés qu'une seule fois. De la même façon, les patients présents à la fois dans le groupe A et dans le groupe B (comme par exemple les patients ayant reçu 2 perfusions, l'une suivie d'une hypophosphatémie et l'autre non) n'ont été comptés que dans le groupe A afin de ne pas engendrer de données contradictoires.

Les résultats sont résumés dans le tableau 1.

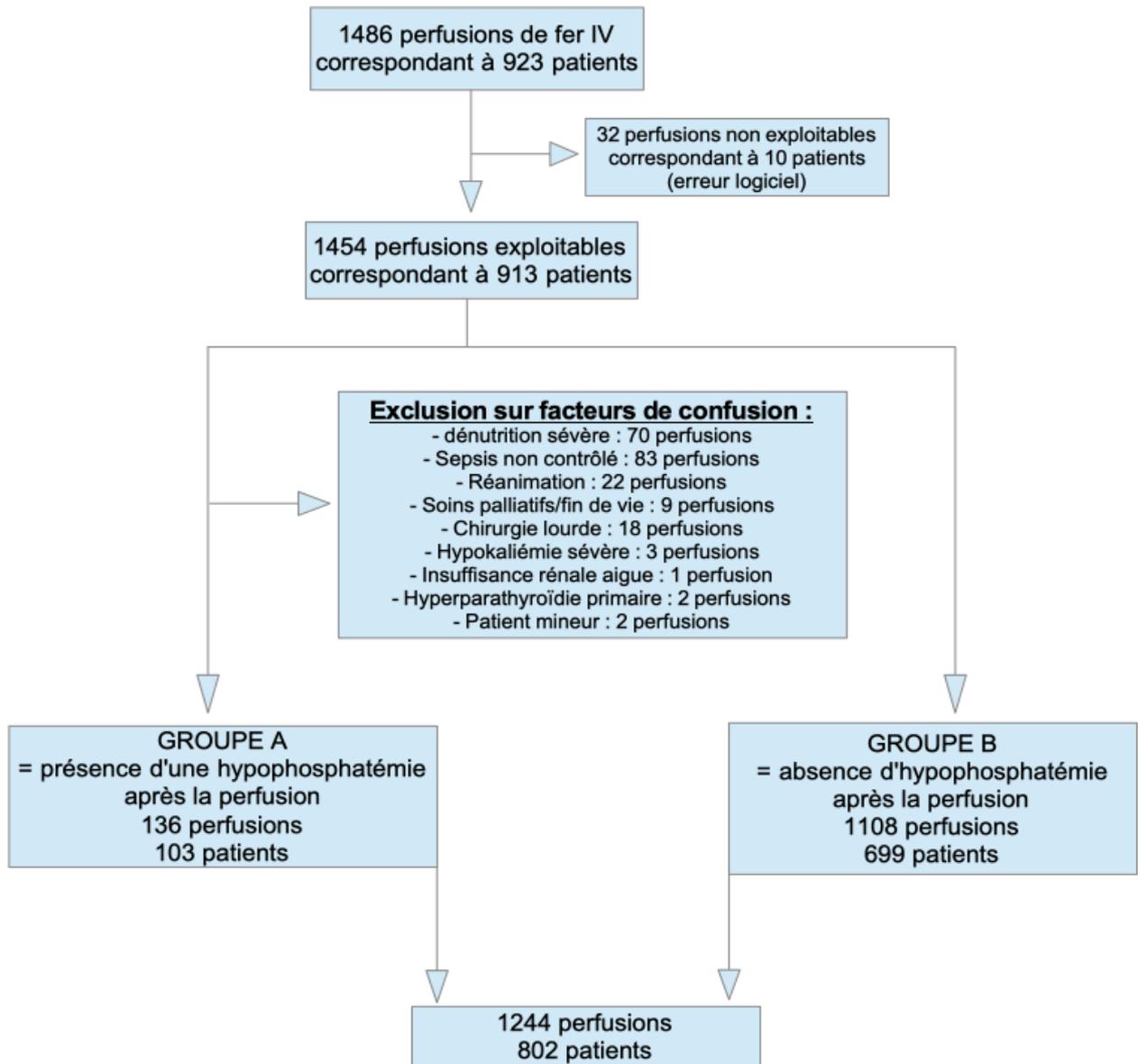


Figure 1 : Flowchart

Paramètre	Population A+B	Groupe A	Groupe B	p
Nombre de patients (N)	802	103	699	
Nombre de perfusions (N)	1244	136	1108	
Genre, F (N, %)	418 (52)	48 (47)	370 (53)	0,23
Âge (moyenne, SD)	51 (20,1)	45 (17,3)	51 (20,4)	0,0047
MICI (N, %)	398 (50)	84 (82)	314 (45)	<10 ⁻⁴
Type de MICI (N, %)				
- Crohn	263 (66)	52 (62)	211 (67)	0,607
- RCH	132 (33)	31 (37)	101 (32)	
- indéterminé	3 (1)	1 (1)	2 (1)	
Patients ayant reçu plus d'une perfusion (N, %)	254 (32)	41 (40)	213 (30)	0,06
- 1 perfusion	548 (68)	62 (60)	486 (70)	
- 2 perfusions	156 (19)	23 (22)	133 (19)	
- 3 perfusions	57 (7)	10 (10)	47 (7)	
- 4 perfusions	23 (3)	3 (3)	20 (3)	
- 5 perfusions ou plus	18 (2)	5 (5)	13 (2)	
Biothérapie (N, %)	529 (43)	104 (76)	425 (38)	<10 ⁻⁴
Type de fer (N, %)				
- Ferinject	865 (70)	99 (73)	766 (69)	0,381
- Fer/Venofer	379 (30)	37 (27)	342 (31)	
Posologie du Ferinject (N, %)				
- 500 mg	113 (13)	9 (9)	104 (14)	0,198
- 1000 mg	734 (85)	89 (91)	645 (86)	
Hypophosphatémie antérieure (N, %)	681 (54)	88 (65)	593 (53)	0,013
Insuffisance rénale avec DFG < 60 ml/min (N, %)	114 (9)	5 (4)	109 (10)	0,016

Tableau 1 : tableau de population et résultats

Objectif principal : incidence d'une hypophosphatémie

L'incidence d'apparition d'une hypophosphatémie après perfusion de fer dans la population totale était de 11% (136/1244). Parmi les 136 perfusions suivies d'hypophosphatémies, selon la définition du CTCAE, 3 perfusions ont été suivies d'une hypophosphatémie à risque vital (< 0,3 mmol/L) soit 2,2% des perfusions et 47 suivies d'une hypophosphatémie sévère (0,3 – 0,59 mmol/L) soit 34,5% des perfusions.

Objectifs secondaires

Sexe et âge

La population totale comprenait une légère majorité de femme (52%). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes (47% dans le groupe A et 53% dans le groupe B ; p = 0,23).

Concernant la moyenne d'âge, elle était identique dans la population totale et dans le groupe B (51 ans), alors qu'elle est inférieure dans le groupe A (45 ans) et la différence était significative entre les 2 groupes (p = 0,0047)

MICI

Dans la population totale, la moitié des patients présentait une MICI. Dans le groupe A, 82% des patients avaient une MICI contre seulement 45% dans le groupe B et la différence est significative ($p < 10^4$).

Pour chaque groupe, le type de MICI prédominant était une maladie de Crohn (62% dans le groupe A et 67% dans le groupe B). Il n'a pas été retrouvé de surrisque d'hypophosphatémie selon le type de MICI ($p = 0,607$).

Nombre de perfusions

Dans les 2 groupes, la majorité des patients avait reçu une seule perfusion. En revanche, il y a un peu plus de patients ayant reçu plus d'une perfusion dans le groupe A que dans le groupe B (40% versus 30%) mais la différence n'est pas significative pour dire qu'il y a plus de risque de développer une hypophosphatémie après l'administration de plusieurs perfusions ($p = 0,06$).

Pour le nombre de perfusion, a été réalisé une analyse en sous-groupe selon la sévérité de l'hypophosphatémie, présentée ultérieurement.

Type de fer

Sur le total de la population étudiée, le FCM est le type de fer majoritairement utilisé (70%). Il n'a pas été retrouvé de risque supérieur d'hypophosphatémie avec le FCM comparativement au saccharose ferrique (73% de FCM dans le groupe A versus 69% dans le groupe B ; $p = 0,381$).

Une analyse en sous-groupe selon la sévérité de l'hypophosphatémies a été réalisée et décrite ultérieurement.

Posologie de fer

Dans les 2 groupes, la posologie de FCM à 1000mg est la plus fréquemment administrée (91% vs 86%).

Nous avons comparé entre elle les 2 posologies les plus fréquentes de FCM (500 et 1000 mg) et il n'existait pas de différence significative sur la survenue d'une hypophosphatémie ($p = 0,198$). La comparaison avec des doses supérieures n'a pas pu être réalisée du fait d'un faible échantillon de même que la comparaison des posologies de fer saccharose.

Hypophosphatémie antérieure

Sur l'ensemble de la population étudiée, 54% des patients avaient présenté une hypophosphatémie avant la perfusion. Il y avait plus de patient ayant déjà fait une hypophosphatémie antérieurement dans le groupe A (65%) que dans le groupe B (53%) et la différence est significative ($p = 0,013$).

Fonction rénale

91% des patients étudiés avaient une fonction rénale normale avec un DFG > 60 ml/min. On observe en revanche qu'il y a significativement plus d'insuffisants rénaux dans le groupe B que dans le groupe A (10% versus 4% ; $p = 0,016$) et que le DFG moyen est plus élevé dans le groupe A de manière significative ($p = 0,001$).

Autres critères

Délai d'apparition de la première hypophosphatémie

Du fait d'un travail rétrospectif, le délai entre la perfusion de fer et le dosage de la phosphatémie n'a pas été recueilli de manière systématique et reproductible pour chaque perfusion. Cette donnée n'a donc pas pu être analysée.

Calcémie, ferritinémie

Au vu du nombre conséquent de patient, la calcémie et la ferritinémie ont été recueillies pour tous les patients du groupe A mais pour très peu de patients du groupe B (de manière non standardisée).

Avec les données disponibles, on calcule une calcémie moyenne similaire dans les 2 groupes à 2,22 mmol/L (SD 0,13) pour le groupe A et de 2,21 (SD 0,22) pour le groupe B.

Concernant la ferritinémie, la moyenne du groupe A est de 240 ug/L (SD 650) et celle du groupe B de 269 ug/L (SD 310).

Signes cliniques

Au total, 2 patients soit environ 2% des patients ayant fait une hypophosphatémie (2/103) ont développés des signes cliniques ostéo-articulaires potentiellement en lien avec celle-ci. Il est à noter qu'il n'y a pas eu de recueil systématique de la présence de signes cliniques d'hypophosphatémie.

Dans le cas du premier patient, âgé de 37 ans et suivi pour une maladie de Crohn iléo-colique, il s'agissait de douleurs enthésitiques des fibulaires, du tendon achilléen, des épines iliaques antéro-supérieures bilatérales, de métatarsalgies et douleurs du dos et de la paume des mains ainsi que du poignet gauche. Il n'y avait pas de gonflement articulaire, pas de réveils nocturnes

ni de dérouillage matinal mais une sensation de raideur persistante toute la journée et une boiterie à la marche. La phosphatémie au diagnostic après la première perfusion de FCM était à 0.34 mmol/L, associée à un calcitriol à la limite inférieure de la normale (20.1 pour une norme inférieure à 20 pg/ml), une 25-OH vitamine D carencée à 4.5 ng/ml et une hyperparathyroïdie secondaire (PTH à 65.8 pour une norme entre 6.5 et 37 pg/ml). Les PAL étaient normales à 149 U/L et les GGT également à 16 U/L. Il a par la suite reçu plusieurs perfusions de FCM et toutes étaient suivies d'une hypophosphatémie.

L'échographie des pieds retrouvait une enthésite du court fibulaire droit et un épanchement des MTP 1 à 4 droites. L'IRM du pied gauche a retrouvé, après relecture, de multiples fissures métatarsiennes et des os du tarse, initialement confondues avec des enthésites inflammatoires.

Le dosage du FGF23 révélera un iFGF23 augmenté (84 pour une norme entre 8 et 54 pg/ml). Il n'y avait pas d'ostéodensitométrie disponible. Les perfusions de FCM, qui étaient récurrentes chez ce patient, ont été relayées par du fer saccharose et une supplémentation en phosphate a été mise en place. La phosphatémie s'est par la suite corrigée et le patient n'a jamais plus consulté au CHU pour ce motif.

Le deuxième patient, âgé de 69 ans souffrait d'une polyarthrite rhumatoïde séropositive sous méthotrexate et d'une maladie de Crohn iléale sténosante avec carence martiale occasionnelle. Il présentait des douleurs inflammatoires des interphalangiennes distales, des genoux, du pied gauche, de l'épaule gauche et du poignet gauche avec une synovite clinique du poignet gauche et un léger syndrome inflammatoire à 10 mg/l sous corticothérapie 15mg/j. La phosphatémie était à 0.59 mmol/l après la première perfusion de FCM (nadir à 0.39 mmol/L à J9) et il existait une carence en 25-OH vitamine D à 9.5 ng/ml, sans hyperparathyroïdie (PTH à 49 pg/ml). Il n'y avait pas d'élévation des PAL ou des GGT. Il a présenté dans le mois qui a suivi une fracture de l'extrémité supérieure du fémur prise en charge chirurgicalement. L'ostéodensitométrie réalisée n'était pas disponible. Il était donc difficile dans ce contexte d'attribuer les douleurs inflammatoires à l'ostéomalacie, en revanche la fracture peut tout à fait entrer dans le cadre des complications liées aux troubles phospho-calciques. Il a par la suite été supplémenté en phosphore et n'a pas présenté de nouvelle hypophosphatémie pendant 4 ans jusqu'à ce qu'il reçoive une nouvelle perfusion de FCM, après laquelle il a présenté une hypophosphatémie < 0.21 mmol/L (perfusion exclue sur facteur de confusion : sepsis non contrôlé) sans complication fracturaire ou douleurs au décours. Il a été supplémenté en IV et la phosphatémie s'est normalisée à J10.

Analyse en sous-groupe selon la sévérité de l'hypophosphatémie

Le dosage de la phosphatémie est parfois soumis à des variations de laboratoire avec présence de faux positifs, notamment pour les hypophosphatémies légères (0.6 à 0.79 mmol/L, correspondant au grade 2 du CTCAE). Il a donc été réalisé une analyse en sous-groupe, uniquement sur les grades 3 et 4 (< 0.6 mmol/L) afin de se rapprocher des travaux que l'on retrouve dans la littérature.

Par analogie à l'essai PHOSPHARE-IDA (7), si on fixe le seuil de sévérité à 0,32 mmol/L et moins, seulement 6 patients du groupe A ont développé une hypophosphatémie sévère soit 4,4% (6/136) et il s'agissait uniquement de patients ayant reçu du FCM. D'après leur dossier informatique, aucun d'eux n'a présenté de signe clinique.

Uniquement 3 perfusions du groupe A (soit 2%) étaient suivies d'une hypophosphatémie à risque vital et il s'agissait uniquement de perfusion de FCM. En revanche, 47 perfusions du groupe A soit 35% des perfusions étaient suivies d'une hypophosphatémie sévère et parmi elles, 43 étaient des perfusions de FCM et seulement 4 des perfusions de fer saccharose (Tableau 2).

	Grade 2 Modérées 0,6-0,79 mmol	Grade 3 Sévères : 0,3-0,59 mmol/L	Grade 4 Risque vital : < 0,3 mmol/L
FCM (99 perfusions)	53 (54)	43 (43)	3 (3)
Fer saccharose (37 perfusions)	33 (89)	4 (11)	0 (0)
Total (136 perfusions)	86 (63)	47 (35)	3 (2)

Tableau 2 : Répartition des perfusions par sévérité et par type de fer dans le groupe A

Afin de s'affranchir des hypophosphatémies modérées, qui sont de fausses hypophosphatémies pour la plupart, ont été comparé le groupe A' (composé des grades 3 et 4 du groupe A) et le groupe B' (composé du groupe B initial et du grade 2 de sévérité du groupe A). (Figure 2)

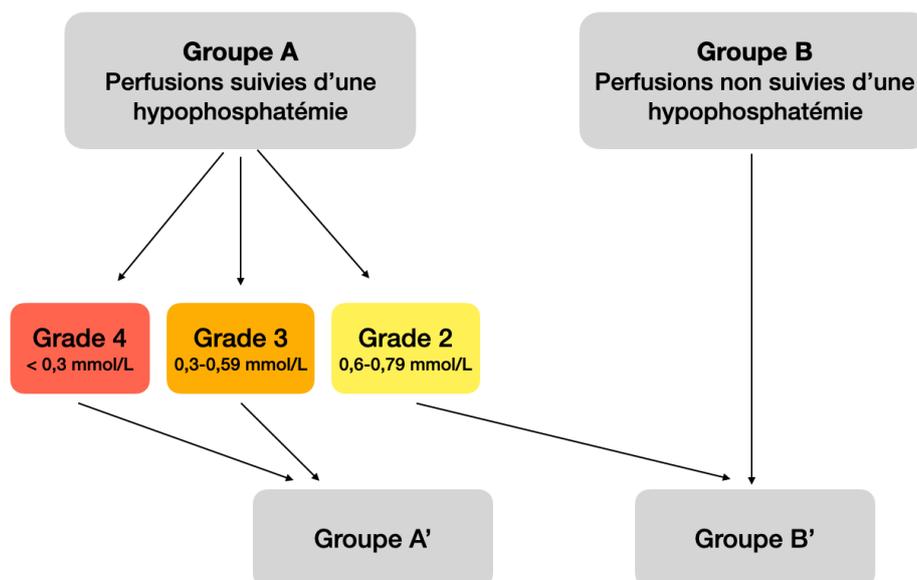


Figure 2 : Composition des groupes A' et B'

Le test de comparaison entre le groupe A' et le groupe B' montre que le FCM est plus pourvoyeur d'hypophosphatémies que le fer saccharose (Tableau 3). Quarante-deux pourcents des hypophosphatémies inférieures à 0,6 mmol/L étaient précédées d'une perfusion de FCM et seulement 8% étaient précédées d'une perfusion de fer saccharose ($p < 10^{-4}$).

En revanche, il n'y a pas plus d'hypophosphatémie inférieure à 0,6 mmol/L si la perfusion est précédée d'une hypophosphatémie antérieure ($p = 0,212$) ou si les perfusions sont répétées ($p = 0,446$).

	Groupe A' 50 perfusions 41 patients	Groupe B' 1194 perfusions 773 patients	p
Type de fer (N, %)			
-FCM (865 perfusions)	46 (92)	819 (69)	< 10 ⁴
-saccharose ferrique (379 perfusions)	4 (8)	375 (31)	

Tableau 3 : analyse en sous-groupe selon la sévérité de l'hypophosphatémie

Discussion

L'objectif principal de notre étude était l'évaluation de l'incidence d'hypophosphatémie dans une population de patients adultes atteints de carence martiale et traités par fer injectable au sein du CHU de Bordeaux. Nos résultats retrouvent une incidence de 11%. Si l'on compare aux résultats de la littérature, l'essai randomisé prospectif PHOSPHARE-IDA de Schaefer et al (7) a porté sur l'étude de 245 patients adultes atteints d'une carence martiale et qui recevaient soit du FCM, soit du fer derisomaltose. Les résultats ont retrouvé une incidence d'hypophosphatémie presque 4 fois plus grande (40%, 97/242). De même, dans l'étude

prospective observationnelle de Deltie et al portant sur 130 patients atteints de MICI avec carence martiale et recevant du FCM ou du fer derisomaltose, l'incidence à 2 semaines de l'injection était de 40% (43/106) (5). Cette différence avec nos résultats peut s'expliquer par l'absence de recueil systématique de la phosphatémie dans notre travail, du fait de son caractère rétrospectif. Effectivement, le délai entre l'injection et le premier dosage du phosphore pouvait varier de quelques jours à plusieurs semaines. L'incidence de 11% que nous retrouvons est donc probablement sous-estimée.

Par ailleurs, nous avons cherché à savoir si le type de fer était un facteur de risque d'hypophosphatémie. En effet, cela a été évoqué dans certaines études qui ont révélé un plus grand risque d'hypophosphatémie et une hypophosphatémie plus sévère et plus durable après traitement par FCM (3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11). Par exemple, dans un des essais de l'étude de Wolf et al en 2020 (3), seulement 7,9% des patients qui recevaient du fer derisomaltose présentaient une hypophosphatémie contre 75% des patients recevant du FCM ($p < 0,001$). Dans l'étude de Deltie et al, 56,9% des patients traités par FCM présentaient une hypophosphatémie contre 5,7% des patients traités par fer derisomaltose ($p < 0,001$) (5). Il n'a pas été possible dans ce travail de montrer une différence significative entre les 2 types de fer utilisés. Il est possible là encore que l'absence de recueil systématique soit en cause, mais pas seulement. En effet, le seuil d'hypophosphatémie utilisé ici était $< 0,8$ mmol/L (correspondant à la norme du laboratoire) alors que dans la plupart des études ce seuil est fixé à 2 mg/L (équivalent à 0,64 mmol/L). En sélectionnant ainsi les hypophosphatémies plus marquées, il y a de plus grandes chances que celles-ci soient de véritables hypophosphatémies et non des faux positifs. C'est pourquoi a été réalisé l'analyse en sous-groupe, qui a compté les patients avec une hypophosphatémie de grade 2 (0,6 - 0,79 mmol/L) dans le groupe B plutôt que dans le groupe A. Celle-ci a montré qu'il y avait significativement plus d'hypophosphatémies sévères chez les patients ayant reçu du FCM : 92% des hypophosphatémies $< 0,6$ mmol/L étaient précédées d'une perfusion de FCM alors que seulement 8% étaient précédées d'une perfusion de fer saccharose, ce qui correspond tout à fait aux études récentes.

Si on s'intéresse à la sévérité de l'hypophosphatémie, d'après la méta-analyse de Schaefer et al en 2020 (4), seul le FCM serait associé à des hypophosphatémies sévères. En effet, dans notre étude, seulement 6 patients du groupe A soit 4,4% avaient une hypophosphatémie sévère (< 1 mg/L soit 0,32 mmol/L) et il s'agissait tous de patients ayant reçus du FCM. Ces chiffres concordent aussi avec les résultats de l'essai PHOSPHERE-IDA où tous les patients ayant développé une hypophosphatémie sévère appartenaient au groupe FCM (7). En revanche, l'incidence des hypophosphatémies sévères dans cette étude était plus importante (11,3%), là aussi, possiblement expliqué par un recueil plus systématique des données.

Nous avons jugé intéressant de savoir si la présence d'une hypophosphatémie antérieure à la perfusion de fer (sans distinction de cause) pouvait favoriser la récurrence après la perfusion. Les patients du groupe A ont présenté significativement plus d'hypophosphatémie avant la perfusion que ceux du groupe B (65% versus 53%, $p = 0,013$). On remarque qu'une hypophosphatémie isolée reste très fréquente puisqu'un peu plus de la moitié des patients du groupe B avaient déjà présenté une hypophosphatémie avant la perfusion (53%). Il est possible qu'une partie ne soit pas des hypophosphatémies vraies mais de simples variations de laboratoire. Sur l'analyse en sous-groupe, l'hypophosphatémie n'est pas significativement plus sévère si le patient a déjà présenté une hypophosphatémie auparavant. Un patient aurait donc plus de risque de faire une hypophosphatémie après la perfusion de fer s'il en a déjà présenté auparavant mais cette hypophosphatémie ne sera pas forcément plus profonde. Les données concernant la cause de ces hypophosphatémies antérieures n'ont pas été étudiées au vu du nombre conséquent de données à recueillir.

D'autre part, nous nous sommes intéressés à la présence de signes cliniques au moment des hypophosphatémies après une perfusion de fer. Seulement 2 patients du groupe A ont présenté des symptômes compatibles avec ceux d'une hypophosphatémie (douleurs, fractures, fatigue musculaire) et un seul a présenté un véritable diabète phosphaté avec élévation du FGF23 dans les suites de perfusions répétées de FCM. Bien que les hypophosphatémies soient rarement symptomatiques, il est très probable que l'incidence des signes cliniques dans cette étude soit sous-estimée par manque d'un recueil systématique au moment de l'interrogatoire des patients.

Concernant les caractéristiques de la population de cette étude, il semblerait que les patients les plus jeunes et ceux atteints d'une MICI présentaient un plus grand risque d'hypophosphatémie. Ceci peut être expliqué par le fait que nous ayons exclu du groupe A les patients présentant un facteur de confusion (passage en réanimation, dénutrition sévère ou nutrition parentérale, sepsis non contrôlé, situation palliative ou de fin de vie, chirurgie lourde, hypokaliémie sévère < 3 mmol/L, insuffisance rénale aiguë ou hyperparathyroïdie primaire). Il y avait donc moins de patients âgés et comorbides dans le groupe A que dans le groupe B. Les patients traités par biothérapie semblaient avoir aussi plus de risque d'hypophosphatémie mais ce résultat rejoint le précédent puisqu'il y avait plus de patients atteints de MICI dans le groupe A et il ne peut donc pas être pris en compte. Afin de corriger ce biais, il aurait été idéal d'appliquer ces mêmes critères d'exclusion au groupe B mais ceci n'a pas pu être réalisé au vu du nombre conséquent de patients et de données à recueillir et du temps imparti.

Par ailleurs, si on s'intéresse à la fonction rénale et au risque d'hypophosphatémie, on retrouve dans ce travail un surrisque chez les patients normo-rénaux. Encore une fois, ce résultat est

difficilement interprétable puisqu'il est probablement biaisé par le fait que nous ayons exclu du groupe A les patients les plus comorbides et donc les plus insuffisants rénaux.

Au total, ce travail aura permis de faire un état des lieux de la population de patients du service de gastro-entérologie du CHU de Bordeaux et d'étudier un nombre important de patients et de perfusions contrairement aux différentes études récentes (923 patients versus 130 dans l'étude de Deltie et al en 2019 (5), 245 dans l'étude de Schaefer et al en 2022 (7) et de Wolf et al en 2020 (3)). De plus, la majorité de nos résultats concordent avec ceux récemment publiés et notamment le surrisque d'hypophosphatémie avec le FCM, la sévérité plus importante sous FCM et le fait que les hypophosphatémies, malgré leur fréquence, sont la plupart du temps totalement asymptomatiques.

En revanche, ce travail a souffert de son caractère rétrospectif qui n'a pas permis d'obtenir des données complètes et reproductibles pour tous les patients. De la même manière, il manquait un grand nombre de données sur les dosages de PTH, 25-OH-vitamine D, calcitriol, FGF23 et dans une moindre mesure de la ferritine ce qui n'a pas permis de comparer les 2 groupes sur ces données. La ferritine, la calcémie et la présence d'un traitement potentiellement hypophosphatémiant n'ont été recueillis que pour les patients ayant présenté une hypophosphatémie après la perfusion étant donné le nombre conséquent de données à recueillir et le temps limité. Enfin, la sélection stricte du groupe A sur les facteurs de confusion a réduit grandement l'effectif du groupe et sélectionné plutôt les patients jeunes et moins comorbides mais aura permis d'isoler les patients dont la seule cause identifiée d'hypophosphatémie était la perfusion de fer. Un autre principal défaut de ce travail est d'avoir défini une hypophosphatémie par un seuil inférieur à 0,8 mmol/L correspondant aux hypophosphatémies modérées, contrairement à la plupart des études qui ont abaissé ce seuil à 2 mg/L soit 0,64 mmol/L (3, 5, 7), permettant de s'affranchir des faux positifs. Il aurait été judicieux de ne sélectionner dans le groupe A que les patients avec des hypophosphatémies inférieures à 0,6 mmol/L, raison pour laquelle nous avons réalisé l'analyse en sous-groupe dont les résultats sont concordants avec ceux des études récentes.

Conclusion

En conclusion, l'incidence d'hypophosphatémie après administration de fer injectable était de 11% dans cette étude. Le risque est plus grand et la sévérité plus importante après administration de FCM plutôt qu'après administration de fer saccharose. En revanche, les hypophosphatémies demeurent tout de même rarement symptomatiques. Un travail prospectif reste nécessaire pour confirmer ces observations.

Références bibliographiques

1. Wolf M, Koch TA, Bregman DB. Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. *J Bone Miner Res.* août 2013;28(8):1793-803.
2. Kassianides X, Bhandari S. Hypophosphataemia, fibroblast growth factor 23 and third-generation intravenous iron compounds: a narrative review. *Drugs Context* [Internet]. 19 janv 2021 [cité 25 mars 2021];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7819638/>
3. Wolf M, Rubin J, Achebe M, Econs MJ, Peacock M, Imel EA, et al. Effects of Iron Isomaltoside vs Ferric Carboxymaltose on Hypophosphatemia in Iron-Deficiency Anemia: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA.* 4 févr 2020;323(5):432-43.
4. Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, Tilg H, Kennedy NA, Wolf M, et al. Hypophosphataemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside—a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 13 nov 2020;
5. Detlie TE, Lindstrøm JC, Jahnsen ME, Finnes E, Zoller H, Moum B, et al. Incidence of hypophosphatemia in patients with inflammatory bowel disease treated with ferric carboxymaltose or iron isomaltoside. *Aliment Pharmacol Ther.* Août 2019;50(4):397-406.
6. Padelli M, Leven C, Sakka M, Plée-Gautier E, Carré JL. [Causes, consequences and treatment of hypophosphatemia: A systematic review]. *Presse Med.* Nov 2017;46(11):987-99.
7. Schaefer B, Zoller H, Wolf M. Risk Factors for and Effects of Persistent and Severe Hypophosphatemia Following Ferric Carboxymaltose. *J Clin Endocrinol Metab.* 24 mars 2022;107(4):1009-19.
8. Wolf M, Chertow GM, Macdougall IC, Kaper R, Krop J, Strauss W. Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia. *JCI Insight.* 6 déc 2018;3(23):124486.
9. Bellos I, Frountzas M, Pergialiotis V. Comparative Risk of Hypophosphatemia Following the Administration of Intravenous Iron Formulations: A Network Meta-Analysis. *Transfus Med Rev.* juill 2020;34(3):188-94.
10. Glaspy JA, Lim-Watson MZ, Libre MA, Karkare SS, Hadker N, Bajic-Lucas A, et al. Hypophosphatemia Associated with Intravenous Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia: A Systematic Literature Review. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:245-59.

11. Rosano G, Schiefke I, Göhring U-M, Fabien V, Bonassi S, Stein J. A Pooled Analysis of Serum Phosphate Measurements and Potential Hypophosphataemia Events in 45 Interventional Trials with Ferric Carboxymaltose. *J Clin Med*. 6 nov 2020;9(11):E3587.
12. Wolf M, White KE. Coupling FGF23 Production and Cleavage: Iron Deficiency, Rickets and Kidney Disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. juill 2014;23(4):411-9.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Ce travail a été réalisé en collaboration avec le service de rhumatologie, le service de gastro-entérologie et avec pharmacie hospitalière du CHU de Bordeaux.

Il m'a permis d'acquérir une connaissance approfondie de la physiopathologie du FGF23 et ses actions diverses sur différentes voies métaboliques, qui ont toutes pour but d'aboutir à une perte de phosphore et donc à un risque d'hypophosphatémie. Ces connaissances me permettront au quotidien de mieux dépister et prendre en charge les patients présentant des signes cliniques compatibles avec un diabète phosphaté.

Même s'il existe déjà plusieurs études sur les effets du fer injectable sur le métabolisme phospho-calcique, ce travail a permis d'analyser un grand nombre de patient sur divers critères et la plupart des résultats étaient concordants avec ceux de la littérature.

Malheureusement, du fait de son caractère rétrospectif, il aura souffert d'un important manque de données. Entre autres, les signes cliniques potentiellement en lien avec une hypophosphatémie n'ont pas été recueillis de façon standardisée et reproductible en fonction du praticien. Au vu du temps imparti, il aurait été très utile de pouvoir s'aider d'un logiciel adapté au recueil de données.

Cette thèse constitue une base de travail pour une future étude prospective au sein du CHU de Bordeaux, afin d'extraire les données qui n'ont pas pu être collectées ici faute d'un recueil systématique. Il conviendrait donc de sélectionner dès le début de l'étude des patients majeurs, souffrant d'une carence martiale avec indication à une supplémentation martiale parentérale et ne présentant pas de facteurs de confusion comme une dénutrition sévère/nutrition parentérale, une chirurgie lourde récente, un passage en réanimation, une situation de fin de vie, une insuffisance rénale aigue, une hypokaliémie sévère, un sepsis non contrôlé ou une hyperparathyroïdie primaire.

Il faudrait alors s'intéresser au type de fer, à la posologie, au nombre de perfusion pour chaque patient, au délai entre la perfusion et la première hypophosphatémie, au délai de retour à une phosphatémie normale, au grade de sévérité de chaque hypophosphatémie, à la présence de signes cliniques compatibles (par le biais d'un interrogatoire orienté) et aux potentiels facteurs aggravants comme la fonction rénale, la calcémie, la ferritinémie, le taux d'hémoglobine et les traitements associés.

En pratique, si on devait définir une conduite à tenir pour le dépistage des hypophosphatémies induites par les perfusions de fer injectable, on proposerait de réaliser un dosage du phosphore

avant la perfusion, à J8, J15, M1 voire M3 en fonction du délai de normalisation. Ce schéma de surveillance s'appliquerait essentiellement aux patients recevant du FCM (le saccharose ferrique étant nettement moins à risque), et serait à adapter à la sévérité de l'hypophosphatémie (une hypophosphatémie sévère justifiant des contrôles plus rapprochés). Il faudrait évidemment associer ce dépistage biologique à un dépistage clinique et former les prescripteurs à rechercher chez leurs patients des douleurs osseuses, enthésitiques ou musculaires notamment. Le traitement reposerait essentiellement sur un changement de type de fer et, dans les rares cas symptomatiques, sur une supplémentation transitoire en phosphore.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

Titre : Incidence d'une hypophosphatémie après administration de fer injectable chez les patients de gastro-entérologie du CHU de Bordeaux.

Résumé :

Étude de l'incidence d'une hypophosphatémie après perfusion de fer injectable chez les patients de gastro-entérologie du CHU de Bordeaux et des potentiels facteurs favorisants parmi l'âge, le sexe, la présence d'une MICI, d'une biothérapie, la présence d'une hypophosphatémie antérieure, le type de fer, la calcémie, la ferritinémie et le nombre de perfusion. La présence de signe clinique potentiellement en lien avec l'hypophosphatémie a également été recueillie. Le groupe avec hypophosphatémie après la perfusion (groupe A) a été comparé au groupe sans hypophosphatémie après la perfusion (groupe B). Une analyse en sous-groupe a été réalisée en ne gardant dans le groupe A' que les patients ayant présenté une hypophosphatémie inférieure à 0,6 mmol/L afin de s'affranchir des faux positifs.

Les principaux résultats retrouvent une incidence de 11% d'hypophosphatémie après perfusion de fer injectable. De plus, le FCM est plus pourvoyeur d'hypophosphatémie que le fer saccharose avec des hypophosphatémies plus sévères. Par ailleurs, les patients ayant présenté une hypophosphatémie antérieurement semblent être plus susceptibles d'en présenter une après la perfusion. Les hypophosphatémies semblent cependant être le plus souvent asymptomatiques.

Mots clés : Fer, Hypophosphatémie, FGF23

Title : Incidence of iron-induced hypophosphatemia in the gastroenterology department of the Bordeaux University Hospital

Abstract :

Study of the incidence of iron-induced hypophosphatemia in the gastroenterology department of the Bordeaux University Hospital and potential contributing factors among age, sex, presence of inflammatory bowel disease, intake of a biological treatment, presence of a previous hypophosphatemia, iron type, serum calcium, serum ferritin and number of infusions. The presence of clinical signs potentially related to hypophosphatemia was also collected. The group with hypophosphatemia after infusion (group A) has been compared to the group without hypophosphatemia after infusion (group B). A subgroup analysis was carried out keeping only patients who had hypophosphatemia below 0,6 mmol/L in order to avoid false positive.

The main results show an incidence of 11% of iron-induced hypophosphatemia. In addition, FCM is more likely to cause hypophosphatemia than iron sucrose with more severe hypophosphatemia. Also, patients who had previously presented with hypophosphatemia seem to be more likely to present one after the infusion. However, hypophosphatemia seems to be most often asymptomatic.

Keywords : Iron, Hypophosphatemia, FGF23

Thèse de docteur en médecine, spécialité Rhumatologie.

Université de Bordeaux, UFR des Sciences Médicales, 146 rue Léo Saignat, 33017 Bordeaux.