

Université de Montréal

Hypophosphatémie après résection hépatique.

Par

Otmane Nafidi

Programme des sciences biomédicales

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de Maîtrise

en sciences biomédicales

option recherche clinique biomédicale

Août, 2008

©otmanenafidi, 2008

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Hypophosphatémie après résection hépatique.

présenté par :

Otmane Nafidi

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

président-rapporteur

Daniel Lajeunesse

directeur de recherche

Pierre D'Amour

membre du jury

Alain Bonnardeaux

RÉSUMÉ

Introduction : L'hypophosphatémie survient couramment après hépatectomie partielle. La régénération du foie était l'explication initiale. Cependant, les pertes rénales de phosphate observées récemment suggèrent que l'hypophosphatémie est probablement d'origine rénale. Nous avons donc mesuré la fraction d'excrétion urinaire de phosphate ($F_e\text{PO}_4$) après hépatectomie partielle et nous avons étudié le rôle de la parathormone (PTH) et des phosphatonines dans cette hypophosphatémie.

Méthodes : Les taux sériques de phosphate, de calcium ionisé, de PTH intacte, de « fibroblast growth factor- 23 » (FGF-23) intact et carboxyle-terminal, de FGF-7, de la « frizzled-related protein-4 » (FRP-4) et de HCO_3^- ainsi que le pH et la $F_e\text{PO}_4$ ont été mesurés avant la chirurgie et aux jours postopératoires (po) 1, 2, 3, 5 et 7, chez 18 patients ayant subi une résection hépatique partielle.

Résultats : Le phosphate sérique était à son plus bas niveau ($0,66 \pm 0,33$ mmol/l; $p < 0,001$) au jour po 2. La $F_e\text{PO}_4$ culminait à $25,07 \pm 2,26$ % au jour po 1 ($p < 0,05$) et était associée avec le taux de la parathormone intacte ($r = 0,65$; $p = 0,006$). Le calcium ionisé sérique diminuait à $1,1 \pm 0,01$ mmol/l, ($p < 0,01$) en même temps que la parathormone intacte s'élevait à $8,8 \pm 0,9$ pmol/l, ($p < 0,01$) au jour po 1; ces deux paramètres étaient inversement corrélés ($r = -0,062$; $p = 0,016$). Le FGF-23 intact atteignait son plus bas niveau à $7,8 \pm 6,9$ pg/ml ($p < 0,001$), au jour po 3; les valeurs de FGF-23 étaient corrélées avec la diminution du phosphate sérique aux jours po 0, 3, 5 et 7 ($p < 0,001$). Le FGF-23 carboxyle-terminal, le FGF-7 et la FRP-4 n'étaient pas reliés au phosphate sérique ni à la $F_e\text{PO}_4$.

Conclusion : L'hypophosphatémie observée après résection hépatique partielle est liée à une augmentation de la $F_e\text{PO}_4$ qui est sans aucune relation avec les FGF-23 intact ou carboxyle-terminal, le FGF-7 et la FRP-4. La PTH intacte était associée avec la $F_e\text{PO}_4$ uniquement au jour po 1. L'hypophosphatémie après résection hépatique est secondaire à d'autres facteurs non encore identifiés.

Mots Clés : résection hépatique, hypophosphatémie, hyperphosphaturie, phosphatonines.

ABSTRACT

Background: Post-hepatectomy hypophosphatemia, first associated with metabolic demands by the regenerating liver, has recently been related to an excessive fractional urinary phosphate excretion (F_ePO_4). We decided to investigate the role of parathyroid hormone (PTH) and of phosphatonins in the latter finding.

Methods: Serum phosphate (PO_4), ionized calcium (Ca^{++}), HCO_3^- , pH and F_ePO_4 , Intact PTH, carboxyl-terminal and Intact fibroblast growth factor 23 (FGF-23), FGF-7 and frizzled related-protein-4 (FRP-4) were measured before and serially on post-operative days 1, 2, 3, 5 and 7, in 18 patients undergoing liver resection.

Results: Serum PO_4 was lowest (0.66 ± 0.33 mmol/l; $p < 0.001$) on po day 2. F_ePO_4 peaked at 25.07 ± 2.26 % on po day 1 ($p < 0.05$) and was associated with Intact PTH levels ($r = 0.65$, $p = 0.006$). Decreased Ca^{++} levels (1.1 ± 0.01 mmol/l; $p < 0.01$) and increased Intact PTH levels (8.8 ± 0.9 pmol/l; $p < 0.01$) observed on po day 1 were negatively related ($r = -0.62$, $p = 0.016$). Intact FGF-23 decreased to its nadir 7.8 ± 6.9 pg/ml ($p < 0.001$), on po day 3 and was correlated with PO_4 levels on po days 0, 3, 5 and 7 ($p < 0.001$). Carboxyl-terminal FGF-23, FGF-7 and FRP-4 levels could not be related either to PO_4 concentrations or F_ePO_4 .

Conclusion: Post-hepatectomy hypophosphatemia is related to an increased F_ePO_4 unrelated to Intact FGF-23 or carboxyl-terminal FGF-23, FGF-7 or FRP-4. I-PTH contributes to excessive F_ePO_4 on po day 1 but not thereafter. Other factors not yet defined should explain post hepatectomy hypophosphatemia.

Keywords: liver resection, hypophosphatemia, hyperphosphaturia, phosphatonins.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	iii
ABSTRACT	iv
LISTE DES TABLEAUX	vii
LISTE DES FIGURES	viii
LISTE DES ABRÉVIATIONS	ix
REMERCIEMENTS	xi
I – INTRODUCTION	13
II – ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION	16
1 – Homéostasie du phosphate et phosphatonines	16
1 – 2 – FGF-7	20
1 – 3 – Frizzled related protein-4 (FRP-4)	21
1 – 4 – Phosphoglycoprotéine de la matrice extracellulaire (MEPE)	22
2 – Physiopathologie de l’hypophosphatémie	25
3 – Prise en charge de l’hypophosphatémie	27
III – PATIENTS ET MÉTHODES	29
1 – Patients	29
2 – Critères d’inclusion	29
3 – Critères d’exclusion	29
4 – Réalisation.....	30
5 – Méthode de dosage.....	31
6 – Suivi	33
7 – Recueil des données	33
8 – Analyse des données	33

V – RÉSULTATS	35
1 – Analyse démographique.....	35
2 – Indications.....	35
4 – Complications postopératoires.....	36
4 – 1 – Complications chirurgicales.....	36
4 – 2 – Complications métaboliques.....	36
VI – DISCUSSION	46
1 – Parathormone et hypophosphatémie après hépatectomie.....	46
2 – Phosphatonines et hypophosphatémie après hépatectomie.....	47
2 – 1 – FGF-23.....	47
2 – 2 – FGF-7.....	48
2 – 3 – FRP-4.....	48
3 – Chirurgie hépatique et hypophosphatémie.....	49
4 – Prise en charge de l’hypophosphatémie.....	49
VII – CONCLUSION	52
ANNEXES	53
RÉFÉRENCES	54

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Répartition des patients selon le sexe	35
Tableau II : Type d'hépatectomie réalisée.....	36
Tableau III : Corrélation entre le FGF-23 intact et carboxyle-terminal	42
Tableau IV : Facteurs potentiellement déterminants du phosphate sérique et de la F_ePO_4	45

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Régulation de la réabsorption du phosphate par les phosphatonines.....	19
Figure 2 : Physiopathologie de l'hypophosphatémie.	26
Figure 3 : Répartition des indications d'hepatectomie.....	35
Figure 4 : Cinétiques des HCO_3^- et du pH.....	37
Figure 5 : Cinétiques du phosphate sérique et de la F_ePO_4.....	38
Figure 6 : Cinétiques de la parathormone intacte et du calcium ionisé sérique.....	39
Figure 7 : Cinétiques de la parathormone intacte, du phosphate sérique et de la F_ePO_4.	40
Figure 8 : Corrélation entre la parathormone intacte et la F_ePO_4 au jour po 1.....	40
Figure 9 : Cinétiques du FGF-23-intact, du phosphate sérique et de la F_ePO_4.....	41
Figure 10 : Cinétiques du FGF-23 carboxyle-terminal (C), du phosphate sérique et de la F_ePO_4.	42
Figure 11 : Cinétiques du FGF-7, du phosphate sérique et de la F_ePO_4.....	43
Figure 12 : Cinétiques du FRP-4, du phosphate sérique et de la F_ePO_4.	43

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ASARM	Acidic serine-aspartate-rich MEPE-associated
ATP	Adénosine triphosphate
F _e PO ₄	Fraction d'excrétion urinaire du phosphate
FGF	Facteur de croissance du fibroblaste
FRP-4	Frizled related protein-4
MEPE	Matrix extracellular phosphoglycoprotein
N	valeur normale
Ns	Non significatif
Po	Postopératoire
PO ₄	Phosphate sérique
PHEX	Phosphate Regulating Endopeptidase Homolog, X-Linked
1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-dihydroxy-vitamine D

À mes parents,

Mina et Salah ;

À mes sœurs,

Rachida, Fouzia, Laila, Soumiya et Hind ;

À mes frères,

Jamal, Abdelkrim et Omar ;

À mes amis de Montréal,

Youssef, Khalid ;

À mon ami du Maroc,

Faissal.

REMERCIEMENTS

Malgré les obstacles rencontrés sur le chemin de ce mémoire de maîtrise, la rédaction fut un exercice enrichissant qui n'aurait pu se concrétiser sans la participation et l'appui de nombreux intervenants. Cependant, certaines personnes ont été plus directement impliquées dans le travail de réflexion et je tiens à leur exprimer toute ma gratitude.

Mes premiers remerciements et ma reconnaissance vont à mon directeur de recherche Monsieur le professeur **Pierre D'Amour**, pour la chance qu'il m'a offerte en m'acceptant comme étudiant en maîtrise de sciences biomédicales. Je l'assure de ma profonde reconnaissance.

Un remerciement tout particulier à Monsieur le professeur **Réal Lapointe**. Son enseignement durant mon stage de moniteur clinique en chirurgie hépatobiliaire m'a été très profitable.

Mes sincères remerciements à Monsieur le professeur **Raymond Lepage** pour son appui. Je l'assure de ma profonde gratitude.

Ma reconnaissance à Monsieur le professeur **Rajiv Kumar**, chercheur à la Mayo Clinic Rochester, MN USA, pour sa précieuse collaboration sans laquelle ce travail n'aurait été pas réalisé.

Je ne terminerai pas mes remerciements sans avoir une pensée spéciale pour l'ensemble du personnel du laboratoire de biochimie de l'hôpital Saint-Luc et des services de chirurgie hépatobiliaire et d'hépatologie, qui sait si bien rendre agréable le cadre de travail.

Les résultats des travaux présentés dans ce mémoire ont été publiés dans les articles suivants :

Nafidi O., Lepage R., Lapointe R. W., D'Amour P. Hepatic resection-related hypophosphatemia is of renal origin as manifested by isolated hyperphosphaturia. *Ann Surg.* 2007; 245: 1000-2.

Nafidi O., Lapointe, RW, Lepage R, Kumar R, D'Amour P. Mechanisms of renal phosphate loss in liver resection associated hypophosphatemia. Submitted to *Annals of Surgery*.

Ces travaux ont aussi été présentés aux congrès suivants :

Otmane Nafidi, Pierre D'Amour, Raymond Lepage, Réal W. Lapointe. Hypophosphatémie après résection hépatique, la régénération n'est pas la cause. Congrès annuel de l'association française de chirurgie. Paris 2007.

Otmane Nafidi, Réal W. Lapointe, Pierre D'Amour, Raymond Lepage. Role of FGF-23 in Liver Resection-related Hypophosphatemia. CDA/CSEM Professional Conference and Annual Meetings. Vancouver 2007.

Otmane Nafidi, Réal W. Lapointe, Raymond Lepage, Pierre D'Amour. Phosphatonins and liver resection-related hypophosphatemia. Annual Meeting, American Society for Bone and Mineral Research ASBMR, Montréal, 12-16 September 2008, *J Bone Miner Res* 23:S284 (abstract SU176), 2008.

I – INTRODUCTION

La résection hépatique partielle a connu un grand essor ces dernières années grâce à une baisse continue des taux de mortalité (< 5 %) et de morbidité (< 20 %)¹. Les complications postopératoires (po) les plus documentées sont l'insuffisance hépatocellulaire, l'hémorragie, la fuite biliaire, l'ascite et l'infection¹ ². L'hypophosphatémie après hépatectomie partielle a été documentée chez un grand nombre de patients³. Le phosphate est un ion essentiel pour la minéralisation osseuse, le métabolisme énergétique par la génération d'adénosine triphosphate (ATP), la transmission du signal cellulaire, la composition phospholipidique des membranes cellulaires et la synthèse des nucléotides⁴ ⁵ ⁶.

L'homéostasie du phosphate dépend de trois facteurs : l'apport de la diète en phosphate, le transfert de part et d'autre de la membrane cellulaire du phosphate et l'excrétion rénale de phosphate⁷. L'hypophosphatémie se déclare à moins de 0,80 mmol/l et devient sévère à moins de 0,45 mmol/l. Les manifestations dépendent de la sévérité et de la rapidité d'installation de la carence⁸. L'hypophosphatémie diminue la régénération d'adénosine triphosphate (ATP). De même, l'hypophosphatémie diminue la concentration érythrocytaire de la 2,3 diphosphoglycérate, ce qui augmente l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène avec une baisse de l'oxygénation des tissus⁶. Les conséquences neurologiques et musculaires peuvent être graves, associant confusion, convulsion, coma, décompensation cardiorespiratoire avec hypotension et asthénie diaphragmatique⁸ ⁹. L'hypophosphatémie se développe en mode aigu en milieu de réanimation et en acidocétose diabétique, ou en mode chronique par perte rénale du phosphate ou par déficit d'absorption intestinale⁸ ¹⁰. Elle est rarement d'origine génétique¹¹.

Des études sur le métabolisme du phosphate ont rarement été conduites après chirurgie, encore moins souvent après une résection hépatique partielle. L'hypophosphatémie po a été rapportée durant les deux premiers jours suivant une chirurgie aortique¹². Après résection hépatique partielle, elle a d'abord été considérée comme un trouble non

spécifique, puis comme une conséquence des besoins métaboliques du foie en régénération. La première série a été rapportée par Keushkerian après 9 cas d'hépatectomie majeure, où la sévérité de l'hypophosphatémie était associée à l'étendue de la résection hépatique¹³. George et al. ont constaté, en plus, une association entre la sévérité de l'hypophosphatémie et l'incidence des complications postopératoires¹⁴. Elle a aussi été rapportée par Pomposelli et al. après transplantation hépatique à partir de donneurs vivants qui développent une hypophosphatémie sévère dans 70 % des cas¹⁵. Les auteurs de cette étude pensaient que l'hypophosphatémie était due à la régénération hépatique du côté donneur, ce qui, cependant, n'explique pas l'absence de ce problème du côté receveur. Plus récemment, Salem et al. ont décrit une hyperphosphaturie associée à une élévation de l'excrétion fractionnelle du phosphate urinaire (F_ePO_4) après hépatectomie partielle¹⁶. L'origine rénale de l'hypophosphatémie est ainsi établie, sans exclure d'autres hypothèses impliquant d'autres facteurs déterminants de l'homéostasie du phosphate comme la parathormone ou les phosphatonines¹⁷.

Les phosphatonines les plus connues sont le « fibroblast growth factor-23 » (FGF-23), la « frizzled-related protein 4 » (FRP-4), la « Matrix extracellular phosphoglycoprotein » (MEPE) et le FGF-7. Le FGF-23 a été identifié chez les patients ayant une ostéomalacie oncogénique¹⁷. Le FGF-23 engendre une hypophosphatémie en inhibant la réabsorption tubulaire rénale du phosphate et la production de la $1,25(OH)_2D_3$ par la 25-hydroxyvitamine D 1α -hydroxylase rénale¹⁸. Le FGF-23 contribue à la régulation de la réabsorption tubulaire du phosphate via le cotransporteur du phosphate couplé au sodium (Npt2a)¹⁹. À ce jour, le rôle du FGF-23 après hépatectomie n'a été étudié que chez 4 patients, en utilisant un dosage carboxyle-terminal qui n'a pas montré de changement significatif¹⁶. La FRP-4 provoque une hyperphosphaturie en diminuant la concentration du cotransporteur Npt2a et inhibant aussi la 25-hydroxyvitamine D 1α -hydroxylase²⁰. Son rôle possible après hépatectomie partielle n'a pas été étudié. Enfin, le FGF-7 et la MEPE sont les moins connues des phosphatonines et leur rôle dans l'homéostasie du phosphate est en cours d'investigation.

Il n'y a pas d'attitude prédéfinie devant une hypophosphatémie, néanmoins la sévérité et

les pertes urinaires du phosphate, le pH, doivent être pris en considération^{3 21}. L'hypophosphatémie altère la contractilité diaphragmatique et, à un degré plus profond, la contractilité myocardique^{9 22}. Les complications respiratoires sont fréquentes après résection hépatique, spécialement, droite^{23 24}. La prévention de l'asthénie diaphragmatique secondaire à l'hypophosphatémie est un argument en faveur de la correction de l'hypophosphatémie après chirurgie hépatique. L'étude de cette hypothèse est intéressante mais n'est pas l'objectif du présent travail.

Pour explorer l'homéostasie du phosphate, nous avons monitoré de manière sérieuse les paramètres phosphocalciques avant et après hépatectomie. Ont été également mesurés les principaux agents impliqués dans l'homéostasie du phosphate, à savoir la parathormone intacte et les phosphatonines FGF-23, FGF-7 et FRP-4. La MEPE n'a pas été étudiée dans ce travail. Nous avons mené cette étude prospective auprès de 18 patients. Nous avons analysé l'hypophosphatémie et l'hyperphosphaturie po et la relation avec les possibles facteurs déterminants du phosphate étudiés.

II – ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

1 – Homéostasie du phosphate et phosphatonines

Lors des variations d'apport de phosphate, le taux sérique normal du phosphate est préservé à court terme par des adaptations rénale et intestinale intrinsèques du processus de transport ; à plus long terme, les mécanismes hormonaux réglementent l'efficacité du transport rénal et intestinal du phosphate²⁵. Le phosphore est un ion principalement intracellulaire avec une concentration de 100 mmol/l. Au niveau extracellulaire, la concentration varie entre 0,8 et 1,45 mmol/l. Le phosphate sérique circule sous deux formes, l'une inorganique libre (80 %) sous forme d'ions HPO_4^{2-} ou H_2PO_4^- , et l'autre organique liée aux protéines (20 %) ²⁶.

Le phosphate filtré à travers le glomérule rénal est réabsorbé principalement dans le tube contourné proximal (70 % à 80 %), lieu du cotransporteur Npt2a qui est la cible de la régulation hormonale²⁶. Notons qu'il existe un deuxième cotransporteur moins connu, le Npt2c²⁶. La régulation de la réabsorption du phosphate dépend de l'expression de Npt2a qui est sous influence de la parathormone et de l'apport en phosphate²⁶. La parathormone diminue la quantité de Npt2a, d'où son action phosphaturiante²⁷. L'apport en phosphate régule également la quantité de Npt2a dans la bordure en brosse. Dans les deux cas, la quantité d'ARNm codant pour Npt2a ne varie pas, confirmant que la régulation est post-traductionnelle²⁶. Ainsi, les hormones thyroïdiennes, l'insulin-like growth factor-1, l'insuline, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, le facteur épithélial de croissance et la déplétion en phosphate augmentent le cotransport du phosphate couplé au sodium (et donc la réabsorption tubulaire du phosphate) ; par contre, la parathormone, la calcitonine, le transforming growth factor beta et les glucocorticoïdes le diminuent²⁸. Récemment, de nouveaux agents phosphaturiants de nature peptidique appelés phosphatonines ont été identifiés : le FGF-23, le FGF-7, le FRP4 et la MEPE. Leurs mécanismes d'action sont en cours d'investigation¹⁷.

1 – 1 – Facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF-23)

1 – 1 – 1 – FGF-23 : structure et mécanisme

Le gène du FGF-23 est situé sur le chromosome 12p13. L'ARNm du FGF-23 mesure 3018 pb et est traduit en une protéine de 251 acides aminés formant un peptide circulant de 32 kDa^{29 30}. Le gène FGF-23 est impliqué dans le rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant, qui est la conséquence d'une mutation du site de clivage du FGF-23, empêchant sa protéolyse et donc son inactivation^{29 30}. L'accumulation du FGF-23 inhibe l'expression du cotransporteur Npt2a, engendrant ainsi un déficit de réabsorption du phosphate et une hypophosphatémie³¹. Le rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant est une maladie osseuse caractérisée par une hypophosphatémie, une déperdition urinaire du phosphate, des taux normaux de parathormone et de 25(OH) vitamine D, un taux normal ou bas de 1,25(OH)₂D₃ (inapproprié) ainsi qu'une déformation des extrémités reliée à un rachitisme ou une ostéomalacie^{32 33 34}.

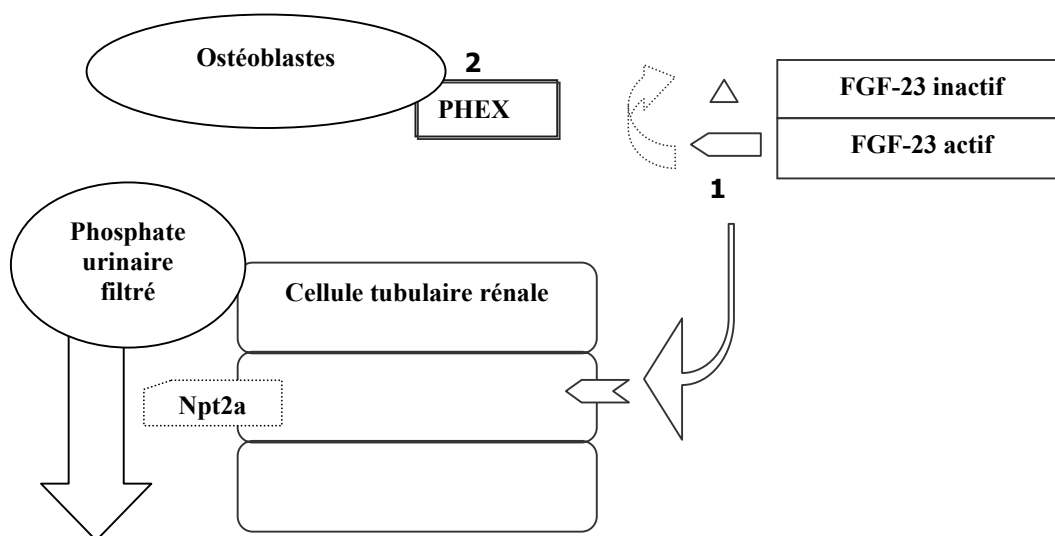
Le FGF-23 est le plus connu des facteurs de croissance des fibroblastes et possède un domaine "FGF-like" du côté N-terminal³⁰. Le FGF-23 se lie à une protéine membranaire Klotho qui ne fait pas partie de la famille des récepteurs des FGF³⁵. Le gène Klotho est impliqué dans le processus de vieillissement dans des modèles animaux; son expression défectueuse a été associée avec une baisse de la densité osseuse et le développement de calcifications ectopiques. Ces perturbations sont aussi observées chez les souris FGF-23 (-/-)³⁶. L'activité du FGF-23 nécessite un glycosaminoglycan sulfaté qui peut agir comme cofacteur pour faciliter la circulation du FGF-23 de l'os au rein³¹. Le FGF-23 induit ces effets cellulaires par la phosphorylation de son récepteur tyrosine kinase. Dans les cellules tubulaires rénales en culture, le FGF-23 inhibe l'expression de l'ARNm du cotransporteur Npt2a³¹. Le FGF-23 réduit le cotransport du phosphate couplé au sodium au niveau intestinal³⁷. Le FGF-23 est la phosphatonine par excellence.

1 – 1 – 2 – FGF-23 comme hormone phosphaturiante

Le FGF-23 est une hormone régulatrice du phosphate et de la $1,25(\text{OH})_2$ vitamine D. Le FGF-23 est synthétisé dans les ostéoblastes et exerce son action métabolique au niveau rénal^{38 39}. Il contrôle le phosphate sérique par régulation du cotransporteur Npt2a et le métabolisme de la vitamine D par l'enzyme rénale CYP27B¹⁴⁰.

L'apport du phosphate est un élément clé de la régulation du FGF-23 chez l'homme et chez la souris. La restriction en phosphate réduit le FGF-23 et son apport l'augmente significativement⁴¹. Les variations induites par l'apport alimentaire du phosphate se reflètent sur l'expression du gène FGF-23. Le FGF-23 apparaît comme un régulateur physiologique du phosphate sérique. En comparaison avec le type sauvage, les souris FGF-23 (-/-) présentent une hyperphosphatémie associée avec une réabsorption rénale accrue du phosphate⁴². Le FGF-23 peut influencer la régulation du phosphate sérique en lien avec l'apport alimentaire.

Par ailleurs, l'influence de la parathormone sur le rôle phosphaturiant du FGF-23 reste à identifier^{43 44}. Le FGF-23 est aussi impliqué dans la régulation de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Les souris FGF-23 (-/-) ont un taux élevé de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sérique dû à une surexpression rénale de la 25-hydroxyvitamine D-1 α hydroxylase ($1\alpha\text{-OHase}$)⁴². Le FGF-23 réduit l'activité rénale du $1\alpha\text{-OHase}$ et le transport du phosphate par un mécanisme indépendant du récepteur de la vitamine D⁴⁵.



1. Mutation empêchant l'inactivation du FGF-23 dans le rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant.
2. Mutation inactivatrice de la PHEX empêchant la dégradation des phosphatonines dans le rachitisme hypophosphatémique lié à l'X.

Figure 1 : Régulation de la réabsorption du phosphate par les phosphatonines.

En revanche, l'induction de 25-hydroxyvitamine D 24-hydroxylase réprime la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sérique induite par le FGF-23 qui est tributaire du récepteur de la vitamine D⁴⁵. La $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ est un régulateur important de la synthèse ostéoblastique du FGF-23. L'administration de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ à des souris augmente le FGF-23 sérique ainsi que la transcription du FGF-23 au niveau osseux. La $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ et le phosphate sérique interviennent de manière indépendante dans la régulation du FGF-23 chez les souris négatives pour le récepteur de la vitamine D ainsi que chez les rats après thyroparathyroïdectomie⁴⁶. Le rôle phosphaturiant du FGF-23 peut contrer le rôle de la vitamine D dans la régulation du phosphate sérique.

1 – 1 – 3 – Physiopathologie du FGF-23

L'hypophosphatémie liée au chromosome X est un désordre lié à l'X dominant associant une hypophosphatémie, une déperdition rénale du phosphate, une normocalcémie et une concentration inappropriée, normale ou basse, de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Elle est liée à une mutation inactivatrice du gène codant la PHEX (gène régulateur du phosphate homologue aux endopeptidases du chromosome X)^{47 48}. Le gène PHEX code pour une métalloprotéase membranaire hautement exprimée dans l'os, mais sans expression dans le rein⁴⁹. Cette distribution suggère que l'action de la PHEX sur l'homéostasie du phosphate se fait par un autre facteur extrarénal circulant. Le déficit PHEX est nécessaire mais insuffisant pour la surexpression du FGF-23 par les ostéoblastes. Le site de clivage du FGF-23 est localisé du côté carboxyle-terminal entre les acides aminés 179 et 180; sa mutation dans le rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant empêche la transformation du FGF-23^{32 34}. Le rachitisme hypophosphatémique lié au chromosome X est la conséquence des mutations inactivantes du PHEX responsables d'une augmentation du FGF-23, qu'on observe aussi dans la production ectopique du FGF-23 dans l'ostéomalacie oncogénique³³. Le FGF-23 est impliqué dans la pathogenèse de ces trois syndromes hypophosphatémiant; il est lié avec la PHEX dans la même voie métabolique et peut être un substrat pour la PHEX. Le FGF-23 augmente précocement dans l'insuffisance rénale chronique et assure avec la parathormone un meilleur suivi de l'hyperparathyroïdie secondaire^{50 51 52}. Le niveau du FGF-23 augmente avec la baisse de la clairance de la créatinine et la hausse du phosphate sérique. Après transplantation, la chute du taux du FGF-23 suggère que le rein assure sa clairance, mais un taux résiduel peut induire une hypophosphatémie^{53 54}.

1 – 2 – FGF-7

Le FGF-7 ou «keratinocyte growth factor» (KGF) est un membre de la famille des FGFs. Le FGF-7 a un poids moléculaire de 28-kDa et est impliqué dans la réparation des tissus⁵⁵. Le FGF-7 est hautement exprimé dans les kératinocytes, l'épithélium

intestinal, l'épithélium transitionnel urinaire et les pneumocytes de type II⁵⁶. Le FGF-7 se lie au récepteur FGFR2b qui est différent des récepteurs FGFR2c et FGFR3c liant le FGF-23⁵⁷. La mutation de ces récepteurs peut induire un syndrome hypophosphatémiant⁵⁸. Le FGF-7 est parfois surexprimé dans les maladies inflammatoires de l'intestin et certains cancers (prostate et sein) dans lesquels le FGF-7 peut devenir un marqueur tumoral potentiel^{59 60}.

Le FGF-7 est sécrété par des cellules d'origine mésenchymateuse et agit sur les cellules d'origine épithéliale. Le FGF-7 régule un certain nombre de processus biologiques dans le développement embryonnaire et chez l'adulte, ce qui suscite un intérêt majeur quant à sa structure, son récepteur et son processus de signalisation^{61 55}. Le FGF-7 est un puissant facteur de croissance spécifique des cellules épithéliales.

Le FGF-7 est surexprimé dans l'ostéomalacie oncogénique et peut être considéré comme une phosphatonine. Le FGF-7 inhibe le cotransport $\text{Na}^+/\text{PO}_4^-$ dans des cellules rénales en culture⁵⁵. L'effet FGF-7 d'origine tumorale est atténué par les anticorps anti-FGF-7⁵⁵. Le FGF-7 n'inhibe pas l'augmentation compensatoire de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sérique observée en cas d'hypophosphatémie. Il n'a pas encore été déterminé si le FGF-7 est un facteur circulant, s'il réprime la 25 hydroxyvitamine D 1-hydroxylase ou s'il est élevé dans le plasma de sujets avec ostéomalacie oncogénique⁵⁵.

1 – 3 – Frizzled related protein-4 (FRP-4)

1 – 3 – 1 – FRP-4 : isolation et distribution

La FRP-4 est un membre de la famille « frizzled related protein », qui a un récepteur riche en cystéine avec une région carboxyle-terminale hydrophile. Ce récepteur est similaire à la région extracellulaire du récepteur Wnt⁶². La FRP-4 n'est pas clairement une phosphatonine puisque les voies Wnt sont impliquées dans la régulation de la différenciation et sont plus typiquement présentes dans la membrane plasmique⁶³. La plupart des FRPs inhibent la signalisation Wnt en association directe avec des protéines

Wnt⁶³. Le gène FRP-4, situé sur le chromosome 7p14.1, code pour une protéine de 346 acides aminés avec un poids moléculaire de 48 kDa qui est détectable dans la circulation des personnes en bonne santé⁶⁴.

1 – 3 – 2 – FRP-4 et régulation du phosphate sérique

Récemment, la FRP-4 a été caractérisée comme une phosphatonine pour son action phosphaturiante dans l'ostéomalacie oncogénique et dans d'autres troubles hypophosphatémiant⁶⁵. La FRP-4, comme le FGF-23, inhibe le cotransporteur Ntp2a localisé dans les cellules des tubes proximaux rénaux en culture, indiquant une action possiblement directe de la FRP-4^{64 65}. De plus, l'administration systémique de la FRP-4 provoque une phosphaturie chez les souris normales comme chez les souris parathyroïdectomisées, suggérant que son mécanisme est indépendant de la parathormone⁶⁴.

1 – 4 – Phosphoglycoprotéine de la matrice extracellulaire (MEPE)

1 – 4 – 1 – Structure de la MEPE

La MEPE a été clonée à partir des cellules tumorales obtenues chez les patients avec ostéomalacie oncogénique^{17 66 67}. La résection de ces tumeurs supprime les symptômes, suggérant l'existence d'un agent circulant^{66 67}. Le gène MEPE est localisé dans la région du chromosome 4q21.1 et code pour un peptide de 525 acides aminés dont le côté N-terminal est composé de 16 acides aminés. Le côté carboxyle-terminal contient 18 acides aminés formant un petit fragment peptidique de 2-kDa, « acidic serine-aspartate-rich MEPE-associated » ou ASARM⁶⁶. L'ASARM est résistant à plusieurs protéases ostéoblastiques, il inhibe la précipitation du phosphate et du calcium dans la salive et empêche la calcification pariétale urinaire⁶⁸. La MEPE est fortement exprimée dans les tumeurs des patients avec ostéomalacie oncogénique, l'os et les dents, et moins exprimée dans le rein³.

1 – 4 – 2 – MEPE comme candidate phosphatonine

La MEPE a été découverte à un niveau élevé chez les patients avec un rachitisme hypophosphatémique lié au chromosome X ainsi que dans le modèle animal équivalent, la souris HYP^{69 70}. La séquence des acides aminés de la MEPE contient un site de clivage PHEX qui, en cas de mutation, prévient les pertes rénales du phosphate et la minéralisation défectueuse⁶⁶. Cependant, la MEPE recombinante humaine n'a pas montré une activité d'hydrolyse PHEX in vitro; en revanche, la PHEX inhibe le clivage de la MEPE par une activité enzymatique endogène cathepsin-like présente dans la membrane⁷¹. L'inhibition du clivage de la MEPE nécessite le domaine carboxyle-terminal de la PHEX, mais pas son activité enzymatique. Le clivage de l'ASARM à partir de la MEPE par cathepsine-B a été démontré in vitro. L'implication d'enzyme cathepsin-like a été appuyée par le fait qu'une mutation du gène cathepsine C prédispose à l'absence d'ASARM et par conséquent à des calcifications ectopiques : le syndrome de Papillon-Lefebvre^{71 72}. La perte d'activité PHEX dans les hypophosphatémies liées au chromosome X peut donc causer une élévation de l'ASARM qui inhibe la minéralisation osseuse et favorise la phosphaturie^{70 73}.

Chez les individus en bonne santé, le taux sérique de la MEPE est étroitement corrélé avec le phosphate sérique, la parathormone et la densité osseuse^{70 74}. Un taux élevé de MEPE a été rapporté chez les patients avec une hypophosphatémie liée à l'X et les souris HYP. L'injection de la MEPE intra-péritonéale induit une hypophosphatémie secondaire à une phosphaturie^{70 74}. Toutefois, la MEPE ne contrôle pas directement le métabolisme du phosphate et de la vitamine D. La MEPE n'était pas phosphaturiante dans des souris doublement knock out PHEX/MEPE⁶⁹. De plus, les cellules ovariennes d'hamster chinois qui surexpriment la MEPE n'induisent pas une hyperphosphaturie⁷⁵. Une alimentation riche en phosphate chez l'homme induit une baisse du taux sérique de la MEPE au lieu de l'augmentation compensatoire. La MEPE inhibe la minéralisation du squelette, mais elle n'a qu'un rôle minime dans la régulation du phosphate sérique³.

1 – 5 – Complexité de la régulation du phosphate par les phosphatonines

Les phosphatonines et la parathormone sont impliquées parmi d'autres facteurs dans la physiopathologie de l'hypophosphatémie, mais leur importance respective dans le processus menant à l'hypophosphatémie n'a pas été totalement élucidée. Le FGF-23 inhibe la réabsorption rénale du phosphate via le cotransporteur Npt2a, et la forme active du FGF-23 est dégradée (substrat) par la PHEX (figure 1)²⁸. La physiologie des hypophosphatémies suscite des interrogations :

- Certains patients avec une hypophosphatémie liée à l'X ont un taux normal de FGF-23 (inapproprié). Néanmoins, le développement récent de test plus fiable mesurant le FGF-23 intact rend les résultats des études les plus anciennes discutables.
- Le FGF-23 est une trop grande protéine pour qu'elle soit un substrat de la PHEX⁷⁶. Aussi, la réactivation de la PHEX dans les ostéoblastes ne corrige pas l'hypophosphatémie et l'atteinte osseuse³². Plus récemment, le FGF-23 semble être dégradé par la SPC (Subtilisin-like Proprotein Convertase), au lieu de la PHEX³⁴. Le FGF-23 et la MEPE ne sont pas des substrats directs de la PHEX, mais se situent plutôt en aval d'une cascade enzymatique et cela implique des substrats intermédiaires entre la PHEX et les FGF-23/MEPE. La physiologie des hypophosphatémies génétiques ainsi que des phosphatonines est en plein développement.
- La FRP-4 est une nouvelle phosphatonine identifiée récemment dans les TIO, mais elle existe chez les sujets sains.

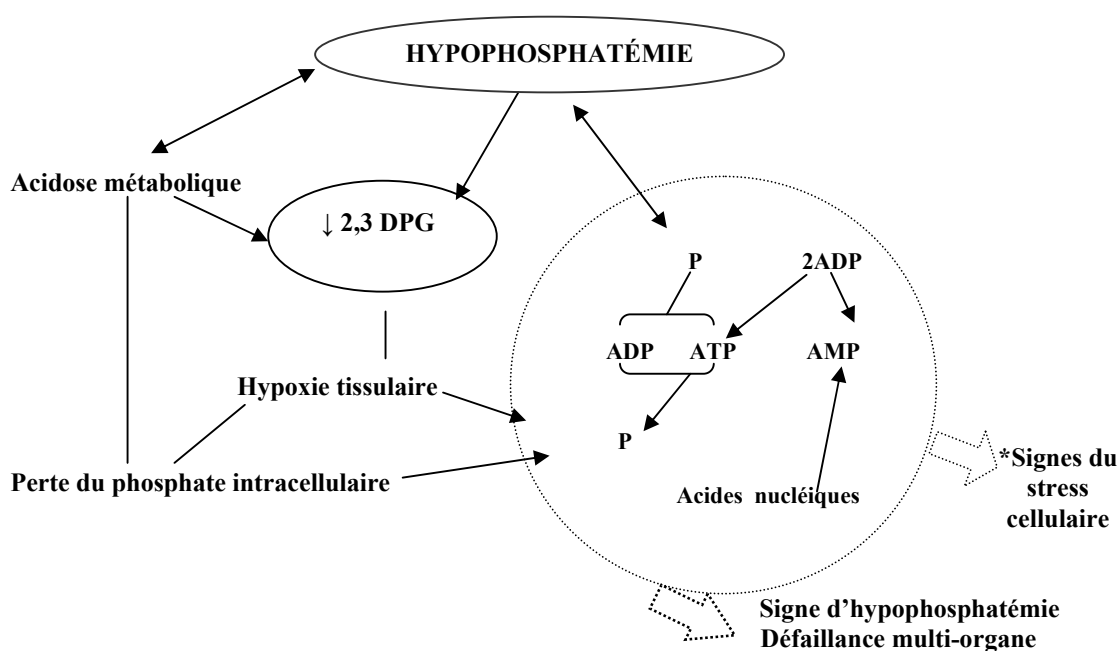
2 – Physiopathologie de l'hypophosphatémie

La baisse de concentration du phosphate intracellulaire, plutôt que sérique, est la cause du dysfonctionnement cellulaire et, le cas échéant, de la défaillance multiviscérale³. Les manifestations cliniques de l'hypophosphatémie sont dues à l'épuisement de l'ATP ou d'autres nucléotides phosphates; elles sont aussi dues à la baisse de la concentration érythrocytaire de la 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG)⁶, qui augmente l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène menant à un déficit d'oxygénation des tissus et à l'hypoxie. Enfin, une carence en substances phosphatées riches en énergie compromet toutes les fonctions cellulaires⁷⁷.

Les symptômes d'hypophosphatémie sont souvent masqués par la morbidité post-opératoire. Même une hypophosphatémie sévère peut rester asymptomatique en absence d'épuisement du phosphate intracellulaire associé³. L'hypophosphatémie peut être secondaire dans les cas d'alcalose respiratoire, de perfusion rapide d'insuline et de glucose, où le rétablissement de la réserve se fait par un transfert aigu du phosphate vers le milieu intracellulaire³. L'hypophosphatémie sévère, en absence d'apport alimentaire ou de résorption osseuse, peut conduire à une acidose métabolique⁷⁸. Cette dernière est la conséquence d'un déficit de réabsorption tubulaire rénale des bicarbonates, du déficit de production d'ammoniaque et de la réduction de l'excrétion rénale du phosphate menant à la baisse d'excrétion urinaire d'ions d'hydrogène. Par conséquent, l'acidose métabolique lors d'une hypophosphatémie aggrave la déplétion cellulaire en phosphate, en 2,3-DPG et en composés de phosphate riches en énergie⁵.

Une chute de la concentration intracellulaire du phosphate conduit à la perturbation de la phosphorylation oxydative et de la régénération de l'ATP et de bien d'autres nucléotides triphosphates riches en énergie, ainsi qu'à l'accumulation des métabolites nucléotides, nucléosides et oxypurines⁵. Le relais est assuré par la synthèse d'ATP à partir d'ADP avec la production d'AMP. Les métabolites nucléotides dosés dans les urines peuvent servir comme marqueurs du stress métabolique dû à l'hypophosphatémie⁷⁹. La gazométrie sanguine peut également détecter les variations de

concentration érythrocytaire de la 2,3-DPG lors de l'hypophosphatémie⁸⁰. L'absence de normalisation de ces paramètres après un traitement indique une substitution insuffisante ou l'existence d'une autre étiologie du stress cellulaire. L'hypophosphatémie chez le donneur vivant en transplantation hépatique est peu connue et son mécanisme reste peu clair^{15 81}. Si l'on considère les concentrations intracellulaire et sérique du phosphate, la quantité de phosphate requise pour le métabolisme hépatique n'explique pas la sévérité de l'hypophosphatémie^{3 82}.



* augmentation des métabolites nucléotides au niveau urinaire

Figure 2 : Physiopathologie de l'hypophosphatémie.

L'identification des pertes urinaires a mené vers la recherche d'agents circulants phosphaturiques comme les phosphatonines. À ce jour, seul le rôle du FGF-23 a été exploré par le test carboxyle-terminal chez 4 patients seulement¹⁶. Le rôle du FGF-7, de la MEPE et de la FRP-4 n'a pas été encore étudié. La MEPE peut être activée par la cathepsine B qui peut être libérée par le foie après un traumatisme. La digestion de la MEPE par la cathepsine B libère l'ASARM qui réprime le cotransporteur Ntp2a induisant directement l'hyperphosphaturie. La libération d'enzymes protéolytiques peut activer d'autres hormones phosphaturiques que la MEPE⁷².

3 – Prise en charge de l'hypophosphatémie

Certaines substances utilisées en chirurgie, les bisphosphonates et les antiviraux, induisent une hypophosphatémie qui, en absence de remplacement, peut épuiser la réserve en phosphate³. Une prophylaxie préopératoire peut prévenir les effets en cascade menant à la défaillance multi-organe; toutefois, une prophylaxie excessive augmente le FGF-23⁸³. Une hypophosphatémie périopératoire peut induire une acidose qui, transitoirement, à son tour rétablit la phosphatémie par une mobilisation du phosphate intracellulaire, avec le risque de son épuisement. La phosphatémie peut être rétablie malgré une substitution insuffisante ou une perte urinaire persistante. Fait intéressant, l'acidose métabolique et la substitution phosphatée peuvent protéger contre l'aggravation de l'hypophosphatémie⁸⁴. La supplémentation orale en phosphate corrige efficacement l'hypophosphatémie après la transplantation hépatique, augmente le contenu musculaire en ATP sans affecter le métabolisme des minéraux, et améliore l'excrétion rénale d'acide ainsi que l'équilibre acide/base systémique.

Actuellement, le traitement de l'hypophosphatémie se base sur le phosphate sérique comme un indicateur fiable. Néanmoins, après chirurgie, les patients ont tendance à être en état d'acidose et de catabolisme; les concentrations plasmatiques peuvent être trompeuses, d'où l'importance d'un bilan des entrées et des sorties du phosphate (phosphate conservé = administré - perte urinaire)³.

La variété de traitements de l'hypophosphatémie reflète le manque de consensus en raison de l'impossibilité de suivre et d'évaluer l'étendue des besoins en phosphate. Nous croyons que le traitement doit se baser sur l'étendue des pertes phosphatées, la F_cPO_4 et le phosphate sérique, et pas uniquement sur la sévérité de l'hypophosphatémie^{3 21}. Après chirurgie, la majorité des patients souffrent d'une acidose métabolique multifactorielle due au catabolisme et à la surcharge en chlorure qui aggrave la carence des tissus en phosphate. La perfusion de glucose-insuline aggrave l'hypophosphatémie. L'hyperchlorémie peut être prévenue en évitant l'anion chlorure dans les perfusions. Il est essentiel de savoir que la substitution en phosphate en cas d'acidose ne rétablit pas

les réserves des tissus³. L'étude du rôle des phosphatonines, notamment à la suite de chirurgie hépatique, mène ainsi à une meilleure compréhension de l'hypophosphatémie, et, par conséquent, une optimisation du traitement.

III – PATIENTS ET MÉTHODES

1 – Patients

Il s'agit d'une étude prospective sur le mécanisme de l'hypophosphatémie après une résection hépatique. Entre juin et décembre 2006, 18 patients consécutifs ont été recrutés dans le service de chirurgie hépatobiliaire de l'hôpital Saint-Luc du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM).

2 – Critères d'inclusion

- Patients hospitalisés pour une hépatectomie partielle dans le service de chirurgie hépatobiliaire de l'hôpital Saint-Luc du CHUM.
- Le protocole de recherche a été approuvé par le comité d'éthique et de recherche du CHUM. Tous les patients ont signé un consentement éclairé.

3 – Critères d'exclusion

- Contre-indication technique ou métastatique per-opératoire de résection hépatique.
- Hypophosphatémie primaire ou secondaire avant l'intervention.
- Âge < 18 ans.
- Incapacité de donner un consentement éclairé.
- Maladie rénale chronique (créatinine > 150 mmol/l).
- Usage d'antiacides à base d'aluminium, de calcium ou de magnésium.
- Besoin de diurétiques dans la semaine précédant ou durant le séjour hospitalier.
- Alcalose (pH > 7,45), soit métabolique ($\text{HCO}_3^- > 35$ mmol/l) ou respiratoire ($\text{pCO}_2 < 30$ mm de Hg) avant ou durant l'étude.

4 – Réalisation

Nos voies de recrutement étaient principalement les services de chirurgie des hôpitaux régionaux québécois n'ayant pas l'expertise dans ce domaine de chirurgie mais aussi les médecins oncologues et généralistes. Nos patients ont bénéficié d'un bilan d'opérabilité complet dont les éléments principaux étaient:

- Antécédents et histoire de la maladie

- Antécédents hépatiques, chirurgicaux et médicaux.
- Résumé de l'histoire de la maladie.
- État clinique actuel.

- Bilan pré-anesthésique

- État cardiaque, respiratoire et rénal.

- Explorations diverses

- Échographie-doppler abdominale.
- Scanner abdominal.
- Selon les besoins : IRM hépatique, endoscopie de contrôle en cas d'antécédent d'adénocarcinome colique, consultations spécialisées, etc...

L'indication d'hépatectomie était basée sur des critères cliniques (âge, performance physique, antécédents notamment hépatiques), biologiques (transaminases, bilirubine, gamma GT et taux de prothrombine) et radiologiques (distribution des masses tumorales) avec calcul du futur volume hépatique restant, au dessus duquel le risque d'insuffisance hépatocellulaire serait minimal. À travers une incision sous-costale droite se prolongeant à gauche selon le cas, une exploration soigneuse de la cavité abdominale était la première étape pour l'évaluation per-opératoire avant la décision finale de résection, qui dépendait aussi de la qualité du tissu hépatique. En cas de doute, une biopsie était réalisée pour déterminer la qualité du parenchyme hépatique ou caractériser une lésion douteuse. L'extension de l'hépatectomie pour enlever des lésions

découvertes en per-opératoire était réalisée si elle ne compromettait pas le volume hépatique final restant. La résection hépatique était réalisée selon une technique standard établie par l'équipe de chirurgie hépatobiliaire. Le foie était libéré de ses attaches et la parenchymectomie était réalisée, selon le choix du chirurgien, par kellyclasié ou dissection ultrasonique ou les deux. Les pertes sanguines étaient réduites par un clampage du pédicule hépatique de façon intermittente de 5 à 10 mn, et par une phlébotomie⁸⁵ avec retransfusion du sang prélevé à la fin de l'intervention, permettant ainsi de diminuer la pression veineuse centrale pendant la parenchymectomie.

5 – Méthode de dosage

Le sérum était recueilli à heure fixe avant la chirurgie et aux jours po 1, 2, 3, 5 et 7. Les taux sériques de sodium, de potassium et de calcium ionisé (N: 1,16-1,29 pour le pH: 7,4), HCO_3^- (N : 22-26 mmol/l) et le pH (N : 7,36-7,42) ont été mesurés 30 minutes après le prélèvement par électrodes spécifiques sélectives (ISE) sur un Corning 288 Blood Gas System (Ciba Corning Diagnostics, Medfield, MA). La créatinine, le calcium total, le phosphate (N: 0,70 – 1,30 mmol/l), l'albumine et le magnésium ont été mesurés par colorimétrie automatisée (Synchron LX20, Beckman-Coulter, Inc., Fullerton, CA). Une partie du sérum recueilli était aliquotée, conservée à $-70\text{ }^\circ\text{C}$ et décongelée juste avant la mesure de la parathormone intacte (N: 1,4 - 6,8 pmol/l), (Roche's Elecsys®, Diagnostics, Laval, QC) ou des phosphatonines.

Les dosages des phosphatonines ont été effectués de la manière suivante :

Le FGF-23 a été estimé à l'aide de deux tests ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) : l'ELISA FGF-23 carboxyle-terminal humain (Alpco Diagnostics, Salem, NH), et l'ELISA FGF-23 intact humain (Kainos Laboratories, Tokyo, Japon). Le test carboxyle-terminal utilise des anticorps polyclonaux qui reconnaissent deux épitopes sur le côté carboxyle-terminal du site de clivage. Ce test permet la reconnaissance du FGF-23 intact ainsi que les fragments du clivage du FGF-23 carboxyle-terminal. Le test ELISA FGF-23 carboxyle-terminal Alpco Diagnostics a des coefficients de variation

intra-test de 5,0 % et inter-test de 5,0-7,3 %. La limite inférieure de détection est de 3 unités relatives (RU)/ml. Une valeur inférieure à 100 RU/ml est considérée normale. Le test ELISA FGF-23 intact de Kainos utilise deux anticorps monoclonaux aux épitopes de chaque côté du site de clivage. L'anticorps de capture reconnaît un épitope sur un côté du site de clivage, alors que l'anticorps de détection reconnaît un épitope de l'autre côté, de façon à ne reconnaître que la molécule intacte. Le test ELISA FGF-23 intact de Kainos a une limite inférieure de détection de 3 pg/ml et des coefficients de variation intra-test et inter-test de moins de 5%. Une valeur entre 8 et 52 pg/ml est considérée normale.

Le FGF-7 a été mesuré à l'aide du test ELISA FGF-7 humain (R & D Systems, Minneapolis, MN USA). Il contient du FGF-7 recombinant humain exprimé par la bactérie E. Coli et des anticorps contre le FGF-7 recombinant. Le test ELISA FGF-7 quantifie avec précision le FGF-7 recombinant humain soluble in vitro et dans le sérum. Un anticorps monoclonal spécifique pour le FGF-7 a été préparé sur la plaque de dosage. Le test a été effectué selon la procédure du fabricant. Le test ELISA FGF-7 a des coefficients de variation intra-test < 5,0 % et inter-test de 5,2-7,7 %. La limite inférieure de détection est de 15 pg/ml. Ce test reconnaît à la fois le FGF-7 humain et recombinant, sans réactivité croisée ou interférence avec d'autres facteurs. Une valeur entre 21 et 53 pg/ml est considérée normale.

La FRP-4 a été mesurée par ELISA FRP-4 (Pierce, Rockford, Illinois États-Unis). C'est un test qui utilise un anticorps monoclonal de capture de souris sur une plaque de dosage. Le test ELISA FRP-4 a des coefficients de variation intra-test de 10 % et inter-test de 18 %. La limite inférieure de détection est de 5 ng/ml. Une valeur inférieure à 1750 ng/ml est considérée normale.

Les urines ont été collectées pendant 12 heures avant la chirurgie et 24 heures aux jours po 1, 2, 3, 5 et 7. Le phosphate et la créatinine ont été mesurés dans les urines. La F_ePO_4 a été calculée selon la formule suivante : (phosphate urinaire de 24h (ou 12 h) /phosphate sérique) / (créatinine urinaire de 24h (ou 12 h) /créatinine sérique) × 100).

Pour le calcul de la F_ePO_4 (N: 10-15 %), nous avons pris la moyenne des concentrations sériques du phosphate et de la créatinine au début et à la fin de la collecte urinaire.

6 – Suivi

Le dépistage des complications postopératoires visait principalement l'insuffisance hépatocellulaire, la fuite biliaire, l'abcès pariétal, la thrombophlébite et la détérioration de la fonction rénale ainsi que les désordres métaboliques. Lorsque nécessaire, une infusion intraveineuse de phosphate a été administrée à raison de 250-500 ml de phosphate de potassium concentré à 60 mmol/l pendant 4 heures, répétée au besoin pour maintenir la phosphatémie > 0,7 mmol/l.

7 – Recueil des données

Les données ont été recueillies prospectivement. Nous nous sommes principalement intéressé aux informations suivantes :

- Survenue d'un critère d'exclusion ;
- Comorbidités préopératoires : rénale, métabolique, cardio-vasculaire, respiratoire;
- Complications postopératoires : hépatique, infectieuse, métabolique...
- Développement d'une hypophosphatémie et besoin de substitution intraveineuse.
- Variations des facteurs potentiellement phosphaturiques : la parathormone et les phosphatonines.

8 – Analyse des données

Nous avons utilisé le logiciel Filemaker pro 6.0 (FileMaker, Santa Clara, CA) pour créer la base de données. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Sigma (GraphPad Software, Inc, San Diego, CA). Les graphiques ont été exécutés par Originlab (OriginLab Corporation, Northampton, MA). La base de données a été testée

pour sa normalité. Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm sem. Une ANOVA pour les mesures répétées (FGF, FRP-4...), suivie du test Tukey pour comparaisons multiples, a été utilisée pour détecter une variation significative avec le temps. Les facteurs prédicteurs de l'hypophosphatémie et de la F_ePO_4 ont été recherchés par une corrélation linéaire pour chaque jour po. Les facteurs déterminants de l'hypophosphatémie et de la F_ePO_4 pour l'ensemble du séjour hospitalier ont été estimés avec le moindre carré généralisé par procédure mixte de SAS 9.0 (SAS Institute Inc, Cary, NC). Une valeur de p (seuil de significativité) inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

V – RÉSULTATS

1 – Analyse démographique

Parmi les patients hospitalisés pour une résection partielle curative du foie, 18 ont été recrutés entre juin et décembre 2006. La moyenne d'âge était de 58 ± 2 ans, avec des extrêmes de 29 et 73 ans.

Tableau I : Répartition des patients selon le sexe

Tous	Sexe masculin	Sexe féminin	Sexe ratio (F/M)
N = 18 (100 %)	8 (44,4 %)	10 (55,5 %)	1,25

La répartition selon le sexe a démontré une légère prédominance féminine, avec un ratio (F/M) de 1,25.

2 – Indications

Nos patients ont bénéficié d'une résection hépatique pour métastases d'un cancer colorectal (MHCR) (n = 13), traumatisme des voies biliaires (TB) (n = 2), métastases hépatiques d'un adénocarcinome duodénal (MHAD) (n = 1), cystadénome hépatique (CH) (n = 1) et adénocarcinome de la vésicule biliaire (AV) (n = 1). La majorité de nos patients ont été opérés pour des métastases hépatiques d'origine colorectale (72 %).

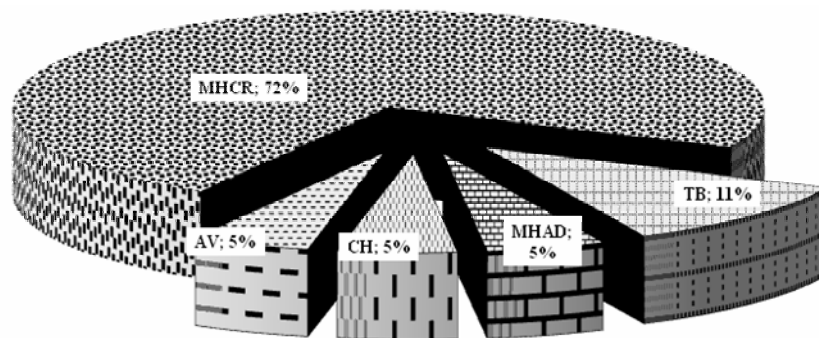


Figure 3 : Répartition des indications d'hépatectomie

3 – Hépatectomie

La moitié des patients ont bénéficié d'une résection hépatique droite. La moyenne de segments enlevés était $3,2 \pm 0,2$ par patient (Tableau II).

Tableau II : Type d'hépatectomie réalisée

	Droite	Gauche	Total
Nombre (%)	9 (50)	9 (50)	18 (100)

Durant les parenchymectomies, la durée moyenne du clampage pédiculaire était de $5,44 \pm 1,9$ mn chez les 5 patients où cette manœuvre a été appliquée. Les pertes sanguines étaient de 636 ± 126 ml en moyenne. Neuf des 18 patients ont été admis à l'unité des soins intensifs pour une surveillance postopératoire de $1,2 \pm 0,1$ jour en moyenne.

4 – Complications postopératoires

4 – 1 – Complications chirurgicales

Le taux de complications chirurgicales postopératoires a été de 38 ± 11 %. Les complications ont été la fuite biliaire (n = 2) résolue après traitement conservateur, les infections respiratoires (n = 2) traitées par antibiotiques et les abcès pariétaux (n = 2) guéris avec des soins de plaie. Trois patients, soit 16 %, ont eu besoin de transfusion de 1,3 culot érythrocytaire en postopératoire.

4 – 2 – Complications métaboliques

4 – 2 – 1 Équilibre acide-base

Le pH et le taux des HCO_3^- ont été mesurés tout au long du séjour hospitalier. Au jour po 1, on remarquait une acidose métabolique, avec un pH moyen de $7,32 \pm 0,01$, qui

s'est résolue au jour po 2 sans survenue d'alcalose.

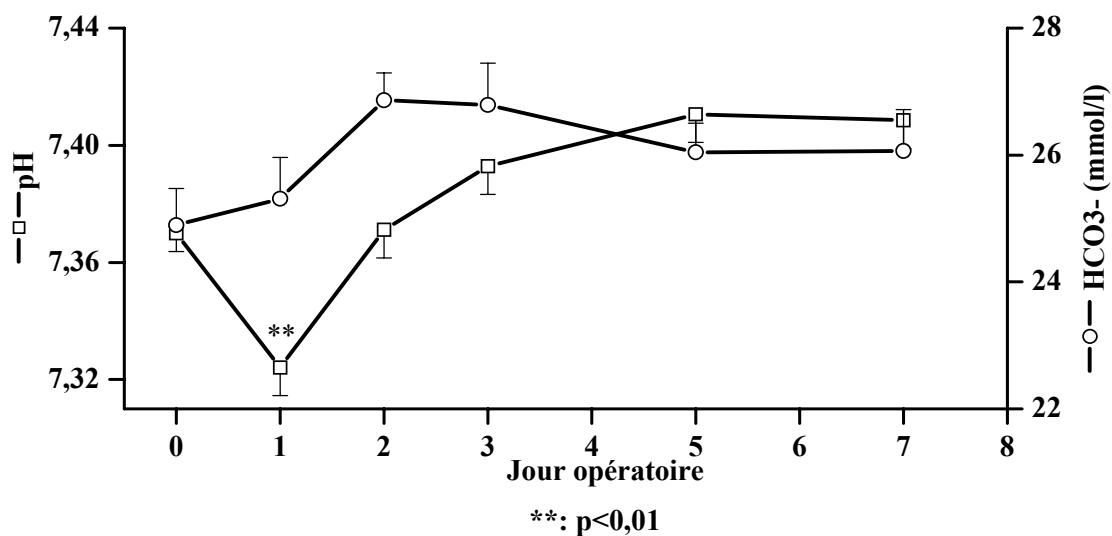


Figure 4 : Cinétiques des HCO₃⁻ et du pH.

4 – 2 – 2 Phosphate sérique

Le phosphate sérique a chuté de façon maximale à $0,66 \pm 0,03$ mmol/l ($p < 0,001$) au jour po 2. Au nadir, l'hypophosphatémie n'était pas corrélée au nombre de segments de foie enlevés ($p = 0,08$).

La F_ePO_4 a augmenté à $25 \pm 2,2$ % ($p < 0,01$) au jour po 1 (figure 5). Elle n'était pas en corrélation avec le nombre de segments hépatiques enlevés ($p = 0,54$). L'hypophosphatémie était corrélée de façon inverse avec la F_ePO_4 avant l'hépatectomie et aux jours po 1 et 2. Six patients ont reçu une substitution phosphatée.

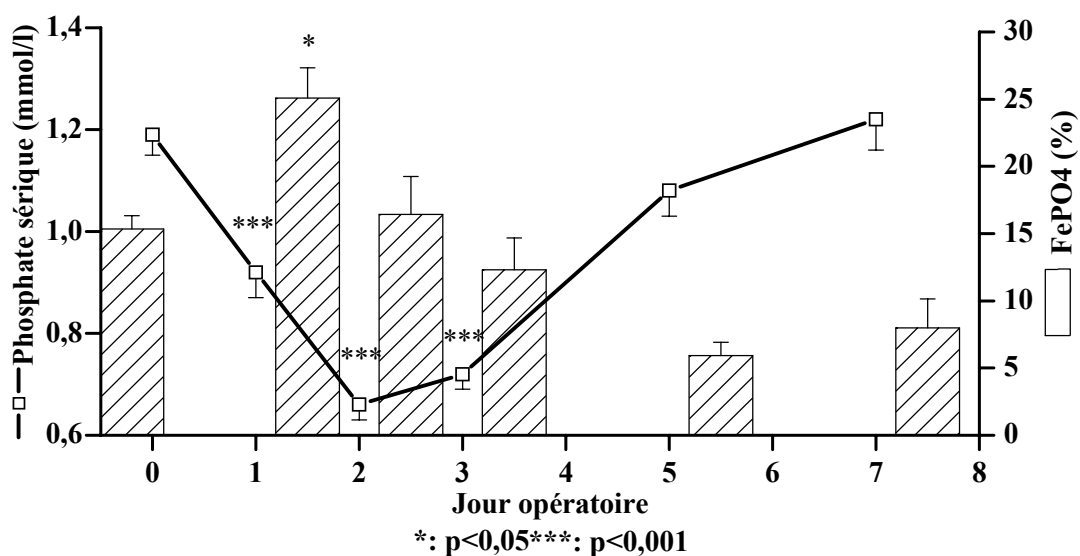


Figure 5 : Cinétiques du phosphate sérique et de la F_ePO_4 .

4 – 2 – 3 Parathormone intacte

La parathormone intacte ainsi que la calcémie ont été mesurées avant et après l'intervention chirurgicale (figure 6). La parathormone intacte atteignait son maximum à $8,8 \pm 0,9$ au jour po 1 ($p < 0,001$) en rapport avec une diminution du calcium ionisé sérique à $1,1 \pm 0,01$ mmol/ ($p < 0,01$). La parathormone intacte et le calcium ionisé sérique étaient inversement corrélés au jour po 1 ($r = -0,62$; $p = 0,016$).

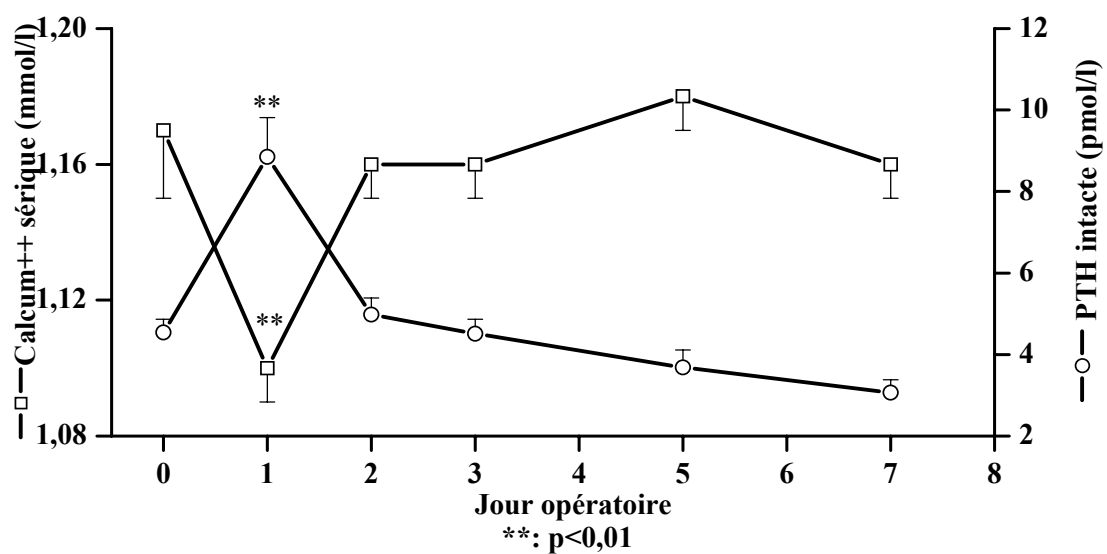


Figure 6 : Cinétiques de la parathormone intacte et du calcium ionisé sérique.

La parathormone intacte et la F_ePO_4 était maximale au jour po 1 alors que le phosphate sérique atteignait son nadir au jour po 2 (figure 7).

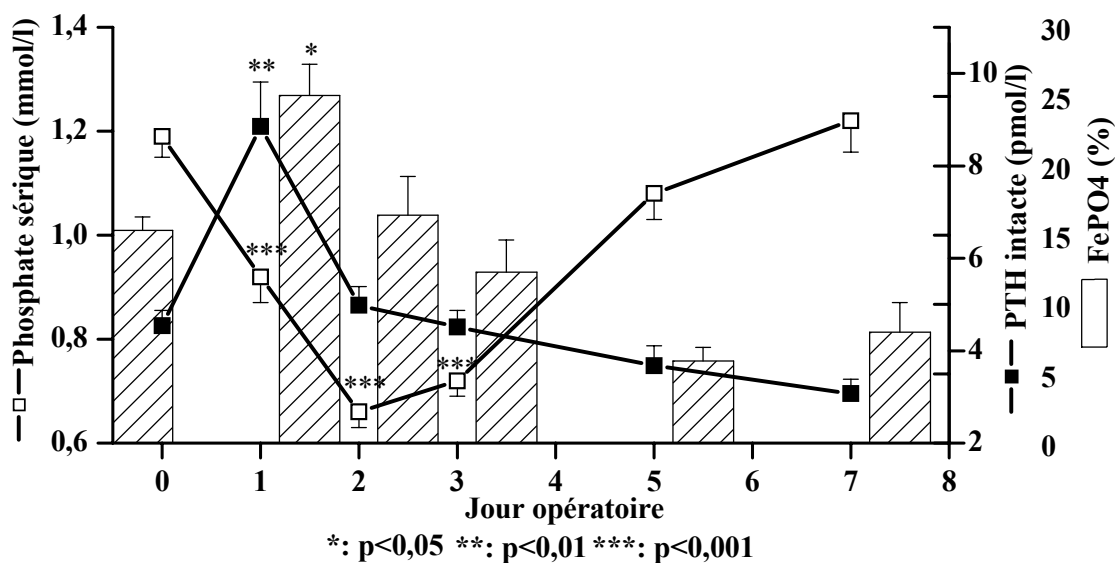


Figure 7 : Cinétiques de la parathormone intacte, du phosphate sérique et de la F_ePO_4 .

Il existait une corrélation positive entre la parathormone intacte et la F_ePO_4 au jour po 1 ($r = 0,65$; $p = 0,006$) (figure 8).

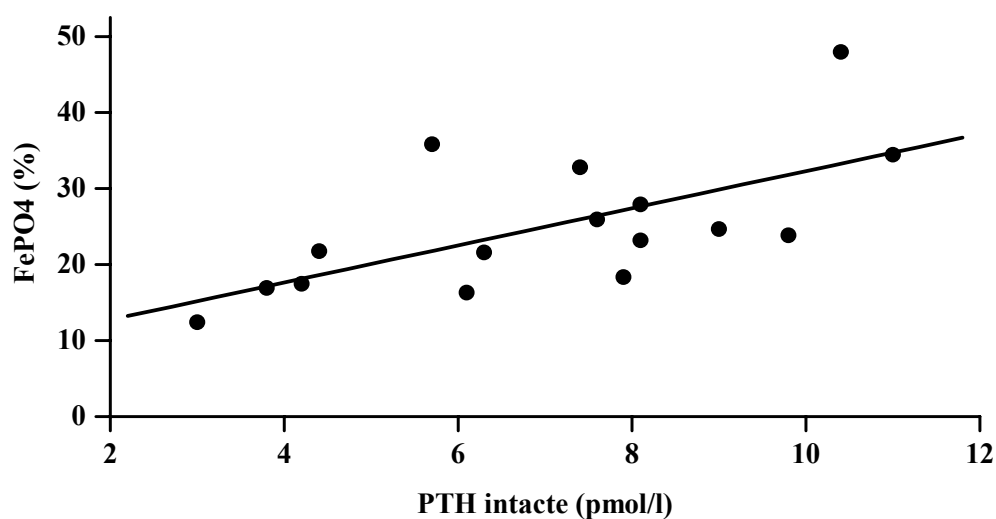


Figure 8 : Corrélation entre la parathormone intacte et la F_ePO_4 au jour po 1.

4 – 2 – 4 Phosphatonines

4 – 2 – 4– 1 FGF-23

Le FGF-23 a été mesuré par deux dosages ciblant la molécule intacte et la composante carboxyle-terminal. Le FGF-23 intact a diminué de façon significative après l'hépatectomie de $37,9 \pm 9$ à $7,8 \pm 6,9$ pg/l (nadir) au jour po 3 ($p < 0,001$). La variation du FGF-23 intact était parallèle à celle du phosphate sérique (figure 9). Par ailleurs, le FGF-23 intact n'était pas corrélé avec la F_ePO_4 .

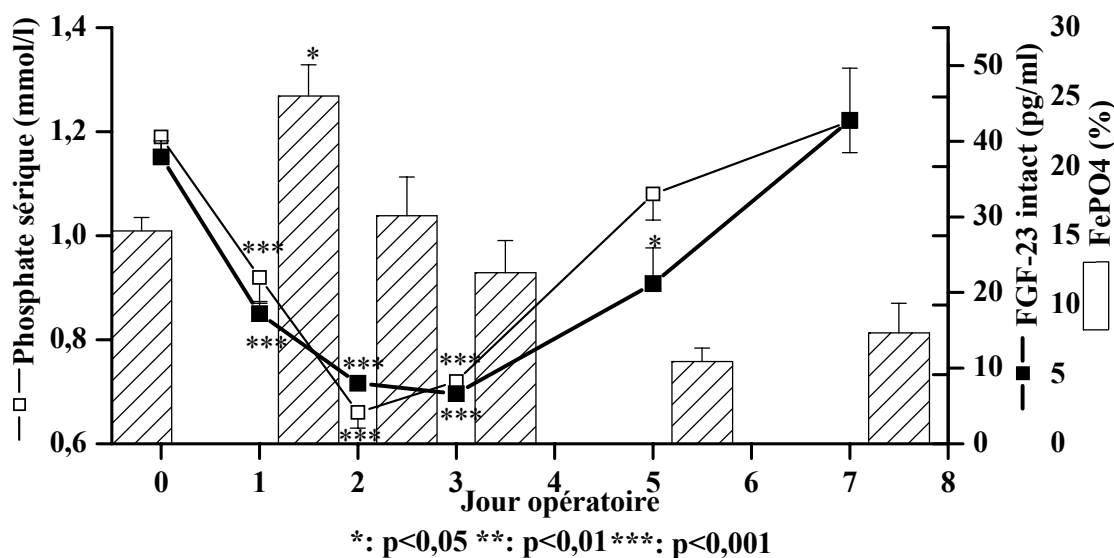


Figure 9 : Cinétiques du FGF-23-intact, du phosphate sérique et de la F_ePO_4 .

Nous avons aussi mesuré le FGF-23 carboxyle-terminal. Il a augmenté de $19,4 \pm 7,35$ à $70,1 \pm 28,8$ RU/l au jour po 2 sans atteindre le seuil de significativité à cause d'une déviation standard marquée (ns). Les FGF-23 carboxyle-terminal et intact évoluaient de façon inverse, le 1^{er} augmentant et le 2^{ème} diminuant.

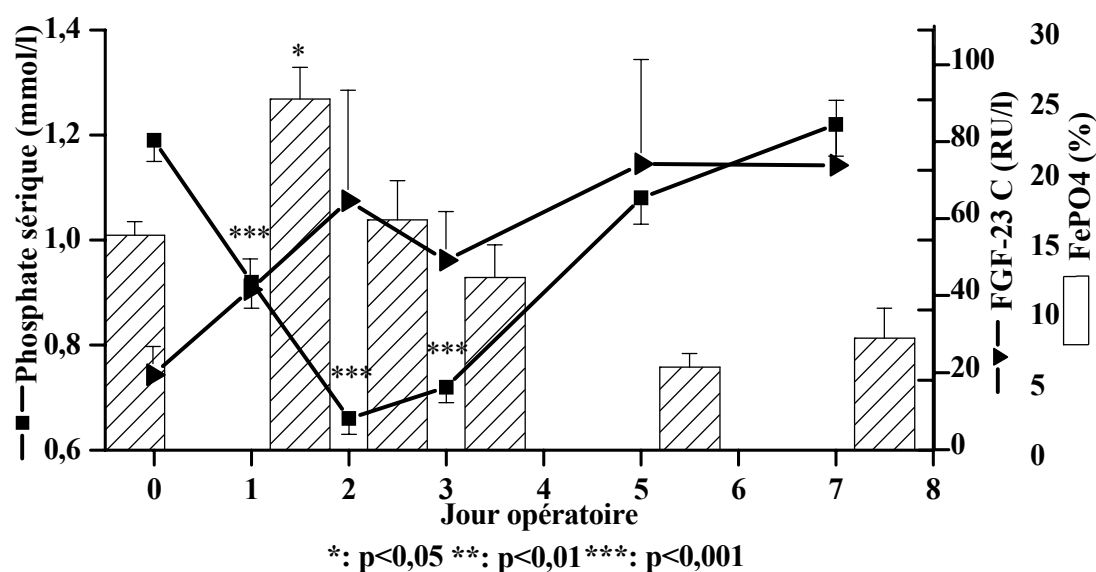


Figure 10 : Cinétiques du FGF-23 carboxyle-terminal (C), du phosphate sérique et de la F_ePO_4 .

Les mesures du FGF-23 intact et carboxyle-terminal ne corrélaient pas dans le temps (tableau III). Au total, la cinétique du phosphate sérique était associée avec le FGF-23 intact mais pas avec le FGF-23 carboxyle-terminal. Le FGF-23 n'était pas associé avec la F_ePO_4 si l'on considère les résultats des deux tests (tableau IV).

Tableau III : Corrélation entre le FGF-23 intact et carboxyle-terminal

	Jour postopératoire					
	0	1	2	3	5	7
FGF-23 intact vs carboxyle-terminal	r = 0,11 p = 0,67	r = 0,2 p = 0,45	r = -0,27 p = 0,33	R = 0,05 p = 0,82	r = -0,20 p = 0,45	r = 0,35 p = 0,27

4 – 2 – 4 – 2 FGF-7

Le FGF-7 a été mesuré dans le laboratoire du Dr Kumar à la Mayo Clinic. Après hépatectomie, le FGF-7 a augmenté de $28,1 \pm 1,11$ à $52,4 \pm 8,91$ au jour po 7 (ns) (figure11). Le FGF-7 n'était pas associé avec la F_ePO_4 ni avec le phosphate sérique.

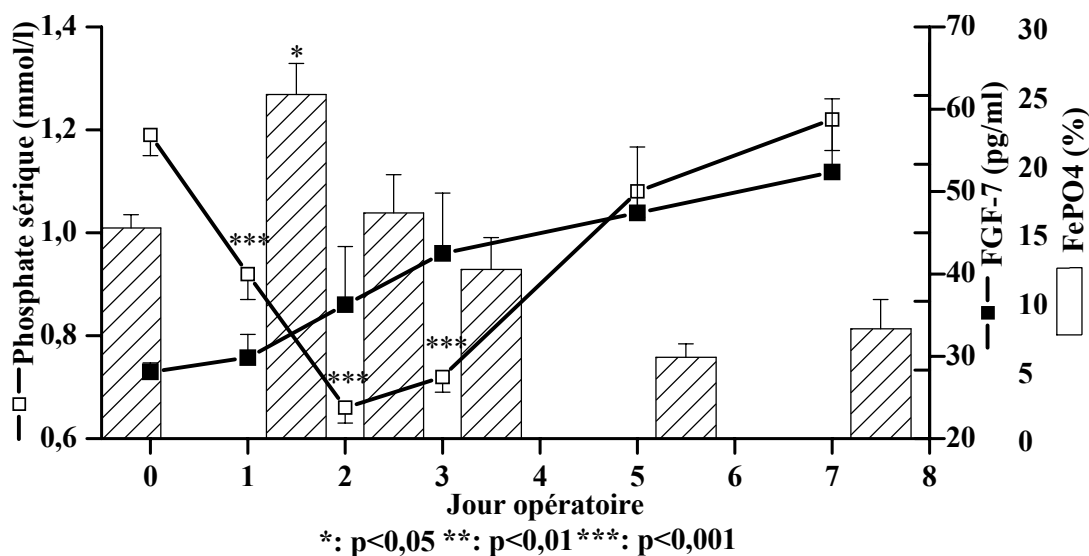


Figure 11 : Cinétiques du FGF-7, du phosphate sérique et de la $FePO_4$.

4 – 2 – 4– 3 FRP-4

La FRP-4 a aussi été mesurée dans le laboratoire du Dr. Kumar, Mayo Clinic. La FRP-4 a augmenté de $83,9 \pm 14,2$ à $104,8 \pm 17,4$ le jour po 1 (ns). La cinétique de la FRP-4 n'était pas associée avec celle du phosphate sérique ni avec celle de la $FePO_4$.

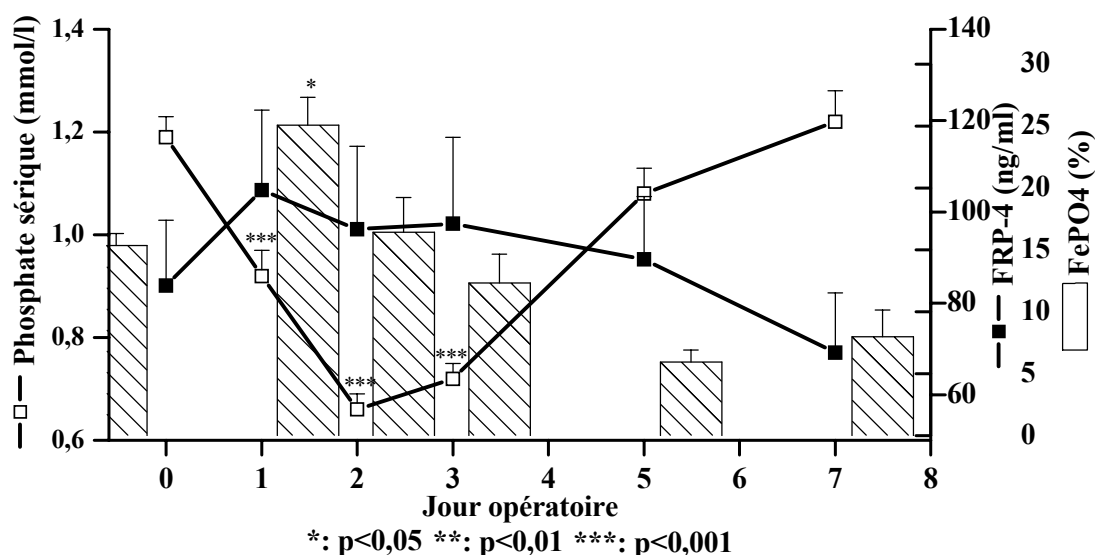


Figure 12 : Cinétiques du FRP-4, du phosphate sérique et de la $FePO_4$.

4 – 2 – 5 Facteurs déterminants du métabolisme du phosphate après hépatectomie

Nous avons procédé à une analyse de corrélation entre nos deux variables dépendantes, le phosphate sérique et la F_ePO_4 , et les différents facteurs potentiellement déterminants. La corrélation était effectuée pour chaque facteur et pour chaque jour postopératoire. Le FGF-23 intact était associé avec le phosphate sérique aux jours po 3, 5 et 7. Pour l'ensemble du séjour hospitalier, nous avons testé l'association par le moindre carré généralisé par procédure mixte de SAS qui a permis d'établir un modèle d'association entre les facteurs dépendants et indépendants sans déterminer la variation expliquée. Le phosphate sérique était associé de manière significative ($p < 0,001$) avec le FGF-23 intact, mais pas avec le FGF-23 carboxyle-terminal ni avec la parathormone. En ce qui concerne la F_ePO_4 , la parathormone intacte est le seul facteur phosphaturiant déterminant (tableau IV) en jour po 1. Pour l'ensemble des jours, le moindre carré par procédure mixte de SAS, a montré une association significative ($p < 0,005$) entre la F_ePO_4 et la parathormone intacte.

Enfin, aucun des facteurs étudiés n'était associé avec le phosphate sérique au nadir, mais la parathormone intacte était le seul facteur déterminant de la F_ePO_4 à son maximum. Les phosphatonines n'avaient aucun rôle dans la survenue de l'hypophosphatémie ni dans l'augmentation de la F_ePO_4 . Le FGF-23 intact suivait en fait les variations du phosphate sérique.

Tableau IV : Facteurs potentiellement déterminants du phosphate sérique et de la F_ePO_4

		Jour postopératoire					
		0	1	2	3	5	7
PO ₄ sérique	FGF-23-I	r = 0,5; p=0,03	r = 0,18; p=0,46	r=-0,21; p=0,42	r=0,48 p=0,03	r=-0,56 p=0,01	r=0,71; p=0,009
	FGF-23-C	r=-0,54; p=0,019	r=-0,15; p=0,55	r=0,04; p=0,87	r=0,02 p=0,91	r=-0,17 p=0,5	r=-0,54; p=0,06
	FGF-7	r=0,38; p=0,11	r=0,16; p=0,5	r=-0,25; p=0,34	r=0,19 p=0,42	r=-0,29 p=0,25	r=-0,54; p=0,06
	FRP-4	r=0,14; p=0,55	r=0,11; p=0,66	r=-0,07; p=0,77	r=-0,25 p=0,31	r=-0,03; p=0,87	r=-0,31; p=0,31
	PTH-I	r=-0,49; p=0,03	r=0,44; p=0,07	r=-0,35; p=0,14	r=-0,02 p=0,92	r=-0,08; p=0,77	r=-0,63; p=0,02
	F_ePO_4	r=-0,19; p=0,43	r=0,1; p=0,69	r=0,02; p=0,91	R=- 0,25;	r=0,20; p=0,43	r=0,10; p=0,82
	FGF-23-C	r=0,38; p=0,11	r=0,09; p=0,71	r=0,16; p=0,50	r=0,11; p=0,66	r=0,35; p=0,16	r=0,46; p=0,29
	FGF-7	r=-0,20; p=0,41	r=-0,01; p=0,97	r=-0,14; p=0,55	R=- 0,21;	r=-0,29; p=0,25	r=-0,16; p=0,71
	FRP-4	r=-0,08; p=0,74	r=0,24; p=0,36	r=0,05; p=0,82	r=0,65; p=0,005	r=-0,21; p=0,40	r=-0,30; p=0,49
	PTH-I	r=0,14; p=0,57	r=0,65; p=0,006	r=0,12; p=0,61	r=0,24; p=0,39	r=0,12; p=0,7	r=0,09; p=0,84

C : Carboxyle-terminal.

I : Intact.

PO₄ : Phosphate.

PTH : Parathormone

VI – DISCUSSION

L'homéostasie du phosphate après chirurgie hépatique dépend de mécanismes complexes qui ne sont que partiellement compris⁸⁶. Depuis le milieu des années quatre-vingt-dix, notre groupe a identifié l'hypophosphatémie comme trouble métabolique constant après hépatectomie⁸⁷. Le phosphate sérique était contrôlé de manière systématique et une substitution phosphatée était prescrite pour maintenir une concentration du phosphate sérique au dessus de 0,7 mmol/l. Nous avons constaté que les variations postopératoires du phosphate sérique et de la F_ePO_4 se résolvait progressivement vers les jours po 5 à 7 (voir annexe)⁸⁸. Notre hypothèse est que la F_ePO_4 excessive était due à un facteur circulant non encore identifié.

La parathormone joue un rôle essentiel dans le métabolisme du phosphate par le contrôle de la réabsorption rénale de phosphate dans le tube proximal. Cependant, Salem et al. n'ont pas observé de variations significatives de la parathormone intacte chez 2 patients en posthépatectomie¹⁶. Ils ont aussi exploré le rôle du FGF-23⁸⁶ carboxyle-terminal sans démontrer de variations significatives chez 4 patients¹⁶. Nous avons donc poursuivi nos investigations par la recherche d'autres facteurs déterminants de l'hypophosphatémie et de la F_ePO_4 : FGF-23; FGF-7 et FRP-4. Néanmoins, la parathormone est demeurée le facteur phosphaturique identifié au jour po 1.

1 – Parathormone et hypophosphatémie après hépatectomie

Avec la vitamine D, la parathormone contrôle la concentration sérique de calcium ionisé et de phosphate²⁵. Également, par ses effets indirects sur la résorption osseuse et sur l'absorption intestinale de calcium et de phosphate, la parathormone induit un transfert du phosphate vers le milieu extracellulaire. Au niveau rénal, la parathormone provoque une augmentation de la F_ePO_4 par inhibition de la réabsorption du phosphate^{25 89 90}. Toutefois, avec une fonction rénale relativement normale, l'effet urinaire de la parathormone prédomine et tend à abaisser le phosphate sérique⁹⁰.

L'analyse des données de notre présent travail ainsi que de celles du précédent confirme les résultats de Salem et al. Le phosphate sérique chute et la F_ePO_4 augmente en même temps après hépatectomie¹⁶. À la recherche d'un facteur phosphaturiant, Salem et al. n'ont pas observé de variations significatives de la parathormone intacte chez 2 patients¹⁶. Notre précédente étude (publiée en 1999) avec un monitoring phosphocalcique intensif montre, à l'inverse de Salem et al, un pic per-opératoire de 7 fois la valeur normale de la parathormone intacte chez les patients hépatectomisés (voir annexe)^{87 16}. La parathormone intacte revenait à son niveau de base après 36 heures po. Le pic de parathormone intacte répondait à la chute per-opératoire du calcium ionisé sérique. Les variations de la parathormone intacte et de la F_ePO_4 n'étaient pas cependant étroitement reliées dans le temps. Le présent travail confirme ce constat, cependant la parathormone demeure associée statistiquement avec la F_ePO_4 mais uniquement le jour po 1. Cette association n'explique que 42 % des variations de la F_ePO_4 . La parathormone peut donc contribuer précocement à la variation de la F_ePO_4 sans expliquer les variations plus tardives.

2 – Phosphatonines et hypophosphatémie après hépatectomie

Les phosphatonines sont des facteurs phosphaturiques connus et nous avons exploré leur rôle dans l'hypophosphatémie après chirurgie hépatique. La famille des facteurs de croissance des fibroblastes (FGF) joue un rôle clé dans la physiopathologie d'une multitude de syndromes. Notre intérêt portait sur le FGF-23 et le FGF-7 pour leur activité phosphatonine⁸⁶. Également, nous avons exploré le rôle de la FRP-4.

2 – 1 – FGF-23

Le rôle du FGF-23 dans l'hypophosphatémie postchirurgicale demeure peu exploré. L'hypothèse la plus acceptée est que le FGF-23 est un facteur hypophosphatémiant qui augmente en cas d'hyperphosphatémie et diminue en cas d'hypophosphatémie. Les travaux publiés ne permettent pas de conclure si le phosphate sérique régule directement l'expression du FGF-23⁸⁶. Notre étude apporte plus d'informations sur ce sujet. Le FGF-

23 intact était corrélé étroitement au taux du phosphate sérique suggérant que le FGF-23 a un rôle important dans la physiologie du phosphate. Des études supplémentaires seront nécessaires pour préciser le mécanisme.

Nous n'avons pas remarqué de corrélation entre les taux de FGF-23 intact ou carboxyle-terminal et la F_ePO_4 . Ces résultats semblent démontrer que l'hypophosphatémie secondaire aux pertes rénales du phosphate après hépatectomie est sans relation avec le niveau de FGF-23. Ce dernier, selon le dosage intact, subit un feedback négatif secondaire à la baisse du phosphate sérique. Le FGF-23 carboxyle-terminal augmentait de façon non significative en postopératoire en même temps que la F_ePO_4 . On peut penser que la molécule intacte du FGF-23 était métabolisée, d'où la baisse de sa concentration pour libérer une composante carboxyle-terminal. Néanmoins, aucune corrélation n'a été démontrée entre le FGF-23 carboxyle-terminal et la F_ePO_4 . Le FGF-23 est un facteur hypophosphatémiant mais il n'exerce aucune action sur la F_ePO_4 et encore moins sur l'hypophosphatémie après résection hépatique. Le FGF-23 n'est pas le facteur phosphaturiant recherché.

2 – 2 – FGF-7

Le FGF-7, ou facteur de croissance des kératinocytes, est impliqué dans la physiologie d'une multitude de processus pathologiques^{55 91}. Ici, l'hypophosphatémie constitue notre intérêt principal puisque le FGF-7 est une phosphatonine candidate. Le FGF-7 se lie à un récepteur différent de celui du FGF-23⁵⁷. Le FGF-7 inhibe le transport du phosphate dans les cellules épithéliales rénales en culture. Notre travail montre que le FGF-7 est un facteur bel et bien circulant mais sans variation postopératoire significative. Le FGF-7 n'était pas associé avec la F_ePO_4 .

2 – 3 – FRP-4

La FRP-4 inhibe le cotransport du phosphate couplé au sodium dans des cultures cellulaires épithéliales rénales⁶⁵. Le rôle de la FRP-4 dans l'hypophosphatémie après

chirurgie est exploré ici pour la première fois. Notre étude montrait quelques variations postopératoires non significatives de la FRP-4. Aucune corrélation n'a pu être établie avec le phosphate sérique ni la F_ePO_4 . La FRP-4 n'est donc pas un facteur phosphaturiant après hépatectomie.

3 – Chirurgie hépatique et hypophosphatémie

Au-delà des facteurs étudiés ci-haut, la résection hépatique peut déclencher une perte rénale du phosphate, puisque l'hypophosphatémie au nadir était presque associée avec le nombre des segments hépatiques enlevés. Aussi, nous avons constaté après hépatectomie une hypophosphatémie, un pic de PTH intacte et une chute du calcium ionisé plus prononcés en comparaison avec d'autres chirurgies (colectomie et cure d'hernie)⁸⁶. La chute du calcium était due en partie à la baisse de concentration d'albumine suite à une hémodilution aiguë par perfusion du sérum salin. Durant les hépatectomies, les patients ont reçu plus de quantité de sérum salin⁸⁶. Il est possible que la perfusion saline durant l'hépatectomie soit responsable de l'augmentation de la F_ePO_4 ; néanmoins, l'hypophosphatémie durait plus que la déperdition urinaire du phosphate. Il est peu probable que l'expansion volumique saline soit la vraie raison de l'hypophosphatémie après chirurgie hépatique. Ceci devra être expliqué par d'autres études.

4 – Prise en charge de l'hypophosphatémie

Le phosphate sérique n'est pas un indicateur fiable de la réserve corporelle en phosphate car celui-ci est un ion intracellulaire. De prime abord, il faut déterminer si l'hypophosphatémie reflète une carence réelle ou plutôt un transfert intracellulaire du phosphate comme lors d'une alcalose respiratoire. La phosphatémie peut être rétablie malgré une substitution insuffisante ou une perte urinaire persistante. Après chirurgie, les patients ont tendance à être en état de catabolisme et aussi d'acidose métabolique ce qui était le cas de nos patients au jour po 1. Cela aggrave la carence et freine le rétablissement des réserves des tissus en phosphate³.

Le traitement doit prendre en considération la clinique et les tests de laboratoire : le calcium ionisé sérique, les gaz du sang artériel, la F_ePO_4 et le bilan des entrées et sorties. En absence de conséquences cliniques, peu de preuves existent en faveur d'une substitution de phosphate intraveineuse en cas d'hypophosphatémie modérée (0,3 – 0,8 mmol/l). La même attitude convient à l'hypophosphatémie par transfert intracellulaire du phosphate⁹. Cependant, chez les patients intubés, les paramètres respiratoires s'améliorent avec le rétablissement du phosphate sérique⁹. L'hypophosphatémie sévère < 0,3 mmol/l justifie un traitement rapide afin d'éviter d'éventuelles conséquences néfastes. La réserve de phosphate est localisée dans différents compartiments de manière hétérogène ce qui rend difficile d'interprétation la réponse à la perfusion du phosphate. La dose totale et le rythme d'administration ont toujours été une préoccupation dans le traitement intraveineux de l'hypophosphatémie. Le traitement intraveineux rapide est mieux justifié chez les patients intubés, puisque l'hypophosphatémie peut prolonger l'intubation. L'hypophosphatémie modérée est mieux traitée par voie orale, sauf si le patient est ventilé⁹. L'administration intraveineuse peut provoquer une chute brutale du calcium ionisé sérique, une hypotension et une insuffisance rénale aiguë^{92 93}. La perfusion de phosphate de potassium à un taux de 20 mmol/h pour 1 ou 2 h peut être administrée de manière sécuritaire et répétée avec un maximum de 45 mmol/24 heures si le phosphate sérique après perfusion est resté en-dessous de 0,6 mmol/l⁹⁴.

L'hypophosphatémie en milieu hospitalier est souvent associée au jeûne postopératoire, à l'alcoolisme chronique, à l'usage des antiacides oraux, à l'alcalose respiratoire, à la correction de l'acidose respiratoire chronique ou à l'acidocétose diabétique⁹. L'hypophosphatémie sévère ($\leq 0,3$ mmol/l) peut causer une insuffisance respiratoire, un retard du sevrage du ventilateur et augmenter la durée de l'hospitalisation surtout aux soins intensifs. La contractilité myocardique est diminuée avec une hypophosphatémie sévère < 0,3 mmol/l, sans aller jusqu'à l'insuffisance cardiaque congestive. L'hypophosphatémie modérée n'a pas d'effet sur la contractilité myocardique, mais réduit la contractilité diaphragmatique²².

Le taux de complications pulmonaires après hépatectomie peut atteindre 19 % des

patients²³. Dans une série d'hépatectomies à donneur vivant pour transplantation hépatique, 9,8 % des patients ont développé des complications respiratoires majeures: embolie pulmonaire, empyème pleural et pneumonie bactérienne. Les complications mineures (7,1 %) incluaient le pneumothorax iatrogène et l'épanchement pleural nécessitant un drainage⁹⁵. Une amélioration de la contractilité diaphragmatique ne peut être que bénéfique. Cet argument permet de considérer la correction de l'hypophosphatémie même modérée après chirurgie hépatique. Une étude prospective permettrait d'évaluer l'effet respiratoire de la correction de l'hypophosphatémie après chirurgie hépatique.

VII – CONCLUSION

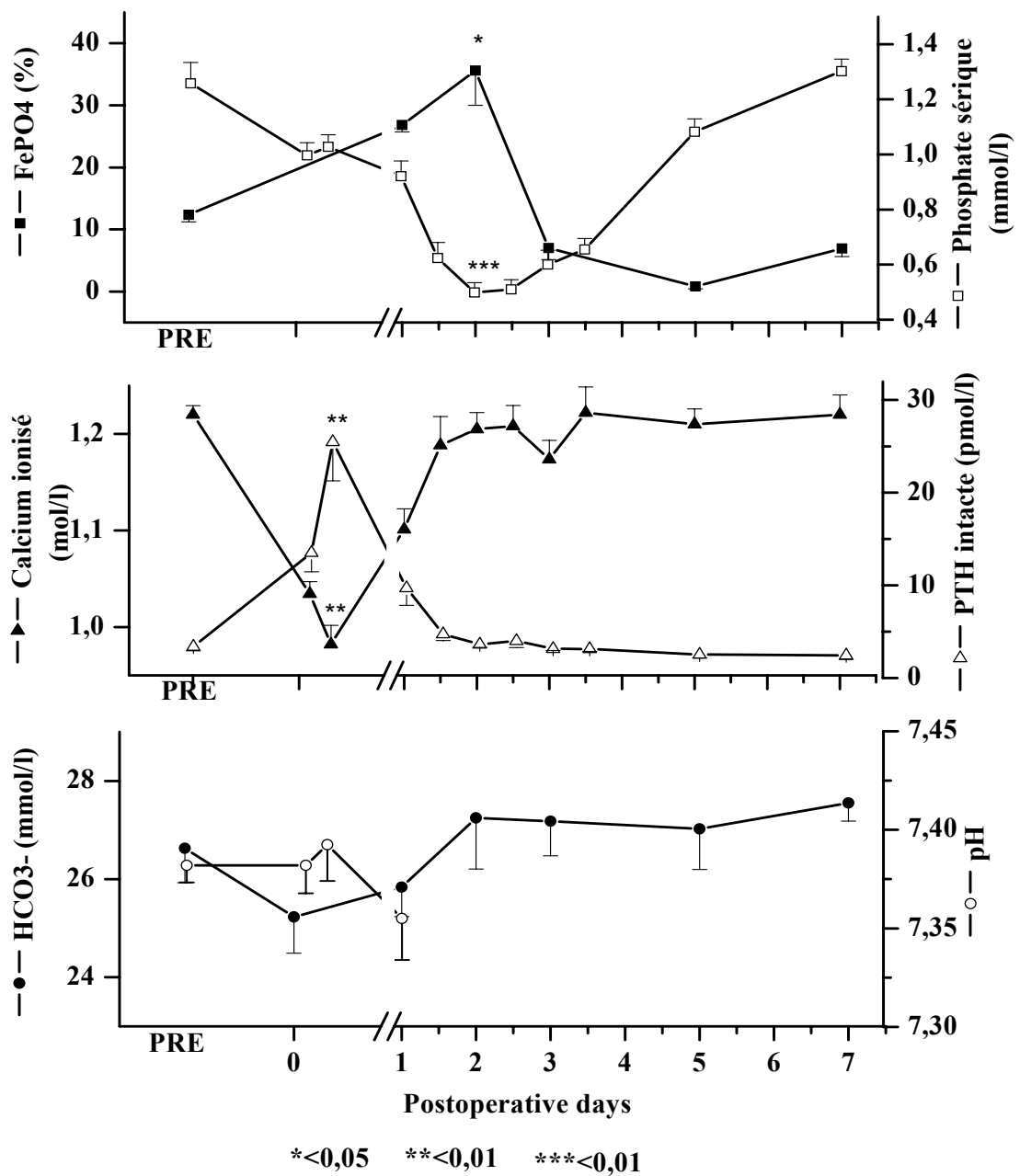
L'hypophosphatémie postopératoire est une complication courante de la chirurgie hépatique. La compréhension précise de l'homéostasie du phosphate conduit à une gestion optimale de l'hypophosphatémie. Les variations de la parathormone après résection hépatique sont essentiellement dues à l'hypocalcémie et sa contribution à l'augmentation de la F_ePO_4 reste limitée et sans relation avec la durée de l'hypophosphatémie. D'autres facteurs phosphaturiques doivent intervenir mais ils demeurent inconnus à date.

Nous sommes les premiers à explorer le rôle des phosphatonines après chirurgie hépatique. La cinétique du FGF-23 intact est parallèle à celle du phosphate sérique qui exerce donc un feedback négatif possiblement en favorisant sa dégradation. Le FGF-23 est un facteur physiologique important de la régulation hormonale du phosphate sérique chez l'homme, non seulement en réaction à l'apport alimentaire du phosphate mais aussi en réponse à une hypophosphatémie après chirurgie. Les deux tests intact et carboxyle-terminal du FGF-23 ne sont pas corrélés. Pendant que le premier s'abaissait, le deuxième avait tendance à augmenter. Ces résultats suggèrent que la molécule intacte se décomposait pour libérer un fragment carboxyle-terminal. Le FGF-7 et la FRP-4 sont les deux autres phosphatonines étudiées et n'ont pas de rôle dans la déperdition urinaire du phosphate, encore moins dans l'hypophosphatémie postopératoire. Le rôle de la MEPE n'est pas encore investigué.

Le traitement postopératoire de l'hypophosphatémie reste aléatoire en raison du manque de compréhension précise de la physiologie de l'homéostasie du phosphate. Par ailleurs, l'étude de l'expression du FGF-23, FRP-4 et MEPE ainsi que de leur interaction dans différentes conditions cliniques ne fait que commencer. Nous continuons à prescrire une substitution de phosphate dans les hypophosphatémies sévères après chirurgie hépatique.

ANNEXES

Cinétique des paramètres phosphocalciques chez 9 patients hépatectomisés. Graphique extrait de la base de donnée de l'étude : Lepage R; Légaré G; Racicot C; Brossard JH; Lapointe R; Dagenais M; D'Amour P. Hypocalcemia induced during major and minor abdominal surgery in humans. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Aug. 84(8):2654-8.



RÉFÉRENCES

1. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, et al. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med*. 2007 Apr 12;356(15): 1545-59.
2. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, et al. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg*. 2000 Jul;191(1):38-46.
3. Datta HK, Malik M, Neely RD. Hepatic surgery-related hypophosphatemia. *Clin Chim Acta*. 2007 May 1;380(1-2):13-23.
4. Hettleman BD, Sabina RL, Drezner MK, et al. Defective adenosine triphosphate synthesis. An explanation for skeletal muscle dysfunction in phosphate-deficient mice. *J Clin Invest* 1983;72: 582–9.
5. Preston CJ, Noorwali A, Chaalla A, et al. Intracellular inorganic phosphate and ATP levels in human blood erythrocytes, leucocytes and platelets in normal subjects and in diseases associated with altered phosphate metabolism. *Adv Exp Med Biol* 1982;151:147.
6. Young JA, Lichtman MA, Cohen J. Reduced red cell 2,3-diphosphoglycerate and adenosine triphosphate, hypophosphatemia, and increased hemoglobin-oxygen affinity after cardiac surgery. *Circulation* 1973;47:1313–8.
7. Renkema KY, Alexander RT, Bindels RJ, et al. Calcium and phosphate homeostasis: Concerted interplay of new regulators. *Ann Med*. 2008;40(2):82-91.
8. Miller DW, Slovis CM. Hypophosphatemia in the emergency department therapeutics. *Am J Emerg Med*. 2000 Jul;18(4):457-61.
9. Amanzadeh J, Reilly RF Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006 Mar;2(3):136-48.
10. Subramanian R, Khardori R. Severe hypophosphatemia. Pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2000 Jan;79(1):1-8.
11. Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med*. 2005 Oct;118(10):1094-101.

12. Andersen PT, Nielsen LK, Møller-Petersen J, et al. Severe hypophosphatemia following elective abdominal aortic bypass grafting. *Acta Chir Scand*. 1987 Nov-Dec;153(11-12):641-6.
13. Keushkerian S, Wade T. Hypophosphatemia after major hepatic resection. *Curr Surg*. 1984 Jan-Feb;41(1):12-4.
14. George R, Shiu MH. Hypophosphatemia after major hepatic resection. *Surgery*. 1992 Mar;111(3):281-6.
15. Pomposelli JJ, Pomfret EA, Burns DL, et al. Life-threatening hypophosphatemia after right hepatic lobectomy for live donor adult liver transplantation. *Liver Transpl*. 2001 Jul;7(7):637-42.
16. Salem RR, Tray K. Hepatic resection-related hypophosphatemia is of renal origin as manifested by isolated hyperphosphaturia. *Ann Surg*. 2005 Feb;241(2):343-8.
17. Berndt TJ, Schiavi S, Kumar R. "Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005 Dec;289(6):F1170-82.
18. Perwad F, Zhang MY, Tenenhouse HS, et al. Fibroblast growth factor 23 impairs phosphorus and vitamin D metabolism in vivo and suppresses 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase expression in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007 Nov;293(5): F1577-83.
19. Yu X, Ibrahim OA, Goetz R, et al. Analysis of the biochemical mechanisms for the endocrine actions of fibroblast growth factor-23. *Endocrinology*. 2005 Nov;146(11):4647-56.
20. Schiavi SC, Kumar R. The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int*. 2004 Jan;65(1):1-14.
21. Taylor BE, Huey WY, Buchman TG, et al. 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.
22. Aubier M, Murciano D, Lecocguic Y, 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.

23. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg.* 2002 Oct;236(4):397-406.
24. Dondero F, Taillé C, Mal H, et al. Respiratory complications: a major concern after right hepatectomy in living liver donors. *Transplantation.* 2006 Jan 27;81(2):181-6.
25. Jüppner H. Novel regulators of phosphate homeostasis and bone metabolism. *Ther Apher Dial.* 2007 Oct;11 Suppl 1:S3-22.
26. Tenenhouse HS. Phosphate transport: molecular basis, regulation and pathophysiology. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 Mar;103(3-5):572-7.
27. Laroche M, Boyer JF. Phosphate diabetes, tubular phosphate reabsorption and phosphatonins. *Joint Bone Spine.* 2005 Oct;72(5):376-81.
28. Beraud G, Perimenis P, Velayoudom FL, et al. Genetic hypophosphatemia: recent advances in physiopathogenic concept. *Ann Endocrinol (Paris).* 2005 Apr;66(2 Pt 1):109-16.
29. Econs MJ, McEnery PT, Lennon F, et al. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is linked to chromosome 12p13. *J Clin Invest.* 1997 Dec 1;100(11):2653-7.
30. ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet.* 2000 Nov;26(3):345-8.
31. Yu X, Ibrahimi OA, Goetz R, et al. Analysis of the biochemical mechanisms for the endocrine actions of fibroblast growth factor 23. *Endocrinology.* 2005 Nov;146(11):4647-56.
32. Liu S, Guo R, Simpson LG, et al. Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. *J Biol Chem.* 2003 Sep 26;278(39):37419-26.
33. Bowe AE, Finnegan R, Jan de Beur SM, et al. FGF-23 inhibits renal tubular phosphate transport and is a PHEX substrate. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 Jun 22;284(4):977-81.

34. White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B, et al. Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. *Kidney Int.* 2001 Dec;60(6):2079-86.
35. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature.* 2006 Dec 7;444(7120):770-4.
36. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature.* 1997 Nov 6;390(6655):45-51.
37. Miyamoto K, Ito M, Kuwahata M, et al. Inhibition of intestinal sodium-dependent inorganic phosphate transport by fibroblast growth factor 23. *Ther Apher Dial.* 2005 Aug;9(4):331-5.
38. Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS, et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest.* 2003 Sep;112(5):683-92.
39. Yan X, Yokote H, Jing X, et al. Fibroblast growth factor 23 reduces expression of type IIa Na⁺/Pi co-transporter by signaling through a receptor functionally distinct from the known FGFRs in opossum kidney cells. *Genes Cells.* 2005 May;10(5):489-502.
40. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2004 Mar;19(3):429-35.
41. Burnett SM, Gunawardene SC, Bringham FR, et al. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *J Bone Miner Res.* 2006 Aug;21(8):1187-96.
42. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest.* 2004 Feb;113(4):561-8.
43. 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.* 2005 Mar;90(3):1519-24.

44. Collins MT, Lindsay JR, Jain A, et al. Fibroblast growth factor-23 is regulated by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res.* 2005 Nov;20(11):1944-50.
45. Inoue Y, Segawa H, Kaneko I, et al. Role of the vitamin D receptor in FGF23 action on phosphate metabolism. *Biochem J.* 2005 Aug 15;390(Pt 1):325-31.
46. Saito H, Maeda A, Ohtomo S, et al. Circulating FGF-23 is regulated by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and phosphorus in vivo. *J Biol Chem.* 2005 Jan 28;280(4):2543-9.
47. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. The HYP Consortium. *Nat Genet.* 1995 Oct;11(2):130-6.
48. Francis F, Strom TM, Hennig S, et al. Genomic organization of the human PEX gene mutated in X-linked dominant hypophosphatemic rickets. *Genome Res.* 1997 Jun;7(6):573-85.
49. Beck L, Soumounou Y, Martel J, et al. Pex/PEX tissue distribution and evidence for a deletion in the 3' region of the Pex gene in X-linked hypophosphatemic mice. *J Clin Invest.* 1997 Mar 15;99(6):1200-9.
50. Kazama JJ, Sato F, Omori K, et al. Pretreatment serum FGF-23 levels predict the efficacy of calcitriol therapy in dialysis patients. *Kidney Int.* 2005 Mar;67(3):1120-5.
51. Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, et al. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int.* 2004 May;65(5):1943-6.
52. Sitara D, Razzaque MS, Hesse M, et al. Homozygous ablation of fibroblast growth factor-23 results in hyperphosphatemia and impaired skeletogenesis, and reverses hypophosphatemia in PheX-deficient mice. *Matrix Biol.* 2004 Nov;23(7):421-32.
53. Bhan I, Shah A, Holmes J, et al. Post-transplant hypophosphatemia: Tertiary 'Hyper-Phosphatoninism'? *Kidney Int.* 2006 Oct;70(8):1486-94.
54. Pande S, Ritter CS, Rothstein M, et al. FGF-23 and sFRP-4 in chronic kidney disease and post-renal transplantation. *Nephron Physiol.* 2006;104(1):p23-32.

55. Carpenter TO, Ellis BK, Insogna KL, et al. Fibroblast growth factor 7: an inhibitor of phosphate transport derived from oncogenic osteomalacia-causing tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Feb;90(2):1012-20.
56. Danilenko DM. Preclinical and early clinical development of keratinocyte growth factor, an epithelial-specific tissue growth factor. *Toxicol Pathol.* 1999 Jan-Feb;27(1):64-71.
57. Shima H, Tazawa H, Puri P. Increased expression of fibroblast growth factors in segmental renal dysplasia. *Pediatr Surg Int.* 2000;16(4):306-9.
58. White KE, Cabral JM, Davis SI, et al. Mutations that cause osteoglophonic dysplasia define novel roles for FGFR1 in bone elongation. *Am J Hum Genet.* 2005 Feb;76(2):361-7.
59. MacDonald TT, Monteleone G, Pender SL. Recent developments in the immunology of inflammatory bowel disease. *Scand J Immunol.* 2000 Jan;51(1):2-9.
60. Lamerz R. Role of tumour markers, cytogenetics. *Ann Oncol.* 1999;10 Suppl 4:145-9.
61. Sher I, Weizman A, Lubinsky-Mink S, et al. Mutations uncouple human fibroblast growth factor (FGF)-7 biological activity and receptor binding and support broad specificity in the secondary receptor binding site of FGFs. *J Biol Chem.* 1999 Dec 3;274(49):35016-22.
62. Rattner A, Hsieh JC, Smallwood PM, et al. A family of secreted proteins contains homology to the cysteine-rich ligand-binding domain of frizzled receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Apr 1;94(7):2859-63.
63. Hsieh JC, Kodjabachian L, Rebbert ML, et al. A new secreted protein that binds to Wnt proteins and inhibits their activities. *Nature.* 1999 Apr 1;398(6726):431-6.
64. Berndt T, Craig TA, Bowe AE, et al. Secreted frizzled-related protein 4 is a potent tumor-derived phosphaturic agent. *J Clin Invest.* 2003 Sep;112(5):785-94.
65. Berndt TJ, Bielez B, Craig TA, et al. Secreted frizzled-related protein-4 reduces sodium-phosphate co-transporter abundance and activity in proximal tubule cells. *Pflugers Arch.* 2006 Jan;451(4):579-87.

66. Rowe PS, de Zoysa PA, Dong R, et al. MEPE, a new gene expressed in bone marrow and tumors causing osteomalacia. *Genomics*. 2000 Jul 1;67(1):54-68.
67. Petersen DN, Tkalcevic GT, Mansolf AL, et al. Identification of osteoblast/osteocyte factor 45 (OF45), a bone-specific cDNA encoding an RGD-containing protein that is highly expressed in osteoblasts and osteocytes. *J Biol Chem*. 2000 Nov 17;275(46):36172-80.
68. Rowe PS, Matsumoto N, Jo OD, et al. Correction of the mineralization defect in hyp mice treated with protease inhibitors CA074 and pepstatin. *Bone*. 2006 Oct;39(4):773-86.
69. Liu S, Brown TA, Zhou J, et al. Role of matrix extracellular phosphoglycoprotein in the pathogenesis of X-linked hypophosphatemia. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jun;16(6):1645-53.
70. Bresler D, Bruder J, Mohnike K, et al. Serum MEPE-ASARM-peptides are elevated in X-linked rickets (HYP): implications for phosphaturia and rickets. *J Endocrinol*. 2004 Dec;183(3):R1-9.
71. Guo R, Rowe PS, Liu S, et al. Inhibition of MEPE cleavage by Phex. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002 Sep 13;297(1):38-45.
72. Toomes C, James J, Wood AJ, et al. Loss-of-function mutations in the cathepsin C gene result in periodontal disease and palmoplantar keratosis. *Nat Genet*. 1999 Dec;23(4):421-4.
73. Rowe PS, Garrett IR, Schwarz PM, et al. Surface plasmon resonance (SPR) confirms that MEPE binds to PHEX via the MEPE ASARM motif: a model for impaired mineralization in X-linked rickets (HYP). *Bone*. 2005 Jan;36(1):33-46.
74. Jain A, Fedarko NS, Collins MT, et al. Serum levels of matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE) in normal humans correlate with serum phosphorus, parathyroid hormone and bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Aug;89(8):4158-61.
75. Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 May 22;98(11):6500-5.

76. Ambühl PM, Meier D, Wolf B, et al. Metabolic aspects of phosphate replacement therapy for hypophosphatemia after renal transplantation: impact on muscular phosphate content, mineral metabolism, and acid/base homeostasis. *Am J Kidney Dis.* 1999 Nov;34(5):875-83.
77. Palmese S, Pezza M, De Robertis E. Hypophosphatemia and metabolic acidosis. *Minerva Anesthesiol.* 2005 May;71(5):237-42.
78. Maessen JG, Van der Vusse GJ, Vork M, et al. Assessment of nucleotides, nucleosides, and oxypurines in human donor kidneys. *Transplant Proc.* 1988 Oct;20(5):889-90.
79. Larsen VH, Waldau T, Gravesen H, et al. Erythrocyte 2,3 diphosphoglycerate depletion associated with hypophosphatemia detected by routine arterial blood gas analysis. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1996;224:83-7.
80. Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Katsarelias D, et al. Changes of serum phosphorus levels in hepatic resections and implications on patients' outcomes. *Int Surg.* 2003 Apr-Jun;88(2):100-4.
81. Buell JF, Berger AC, Plotkin JS, et al. The clinical implications of hypophosphatemia following major hepatic resection or cryosurgery. *Arch Surg.* 1998 Jul;133(7):757-61.
82. 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.* 2005 Mar;90(3):1519-24.
83. Jara A, Felsenfeld AJ, Bover J, et al. Chronic metabolic acidosis in azotemic rats on a high-phosphate diet halts the progression of renal disease. *Kidney Int.* 2000 Sep;58(3):1023-32.
84. Massicotte L, Lenis S, Thibeault L et al. Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations. *Liver Transpl.* 2006 Jan;12:117-23.
85. Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu Rev Physiol.* 2007;69:341-59.

86. Lepage R, Légaré G, Racicot C, et al. Hypocalcemia induced during major and minor abdominal surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Aug;84(8):2654-8.
87. Nafidi O, Lepage R, Lapointe RW, et al. Hepatic resection-related hypophosphatemia is of renal origin as manifested by isolated hyperphosphaturia. *Ann Surg.* 2007 Jun;245(6):1000-2.
88. Shaikh A, Berndt T, Kumar R. Regulation of phosphate homeostasis by the phosphatonins and other novel mediators. *Pediatr Nephrol.* 2008 Feb 21.
89. Saito K, Hirano K, Kubota M, et al. Effect of parathyroid-hormone-related protein on sodium-dependent phosphate transport in renal brush border membrane vesicles in rats. Comparison with parathyroid hormone. *Nephron.* 1993;64(4):600-4.
90. Carpenter TO, Ellis BK, Insogna KL, et al. Fibroblast growth factor 7: an inhibitor of phosphate transport derived from oncogenic osteomalacia-causing tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 1012–1020, 2004.
91. Shackney S, Hasson J. Precipitous fall in serum calcium, hypotension, and acute renal failure after intravenous phosphate therapy for hypercalcemia. Report of two cases. *Ann Intern Med.* 1967 May;66(5):906-16.
92. Fisher JN, Kitabchi AE. A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983 Jul;57(1):177-80.
93. Rosen GH, Boullata JI, O'Rangers EA, et al. Intravenous phosphate repletion regimen for critically ill patients with moderate hypophosphatemia. *Crit Care Med.* 1995 Jul;23(7):1204-10.
94. Dondero F, Taillé C, Mal H, et al. Respiratory complications: a major concern after right hepatectomy in living liver donors. *Transplantation.* 2006 Jan 27;81(2):181-6.
95. White KE, Larsson TE, Econs MJ. The roles of specific genes implicated as circulating factors involved in normal and disordered phosphate homeostasis: frizzled related protein-4, matrix extracellular phosphoglycoprotein, and fibroblast growth factor 23. *Endocr Rev.* 2006 May;27(3):221-41.