

LE PHOSPHORE

Régulation de la phosphatémie : insuffisance rénale chronique et nouveaux facteurs l'influençant tels que le FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23) et klotho

Introduction

Le phosphore est un des anions les plus abondants de l'organisme. La grande majorité se retrouve dans l'os (85 %) en forme de phosphate ou orthophosphate, c'est-à-dire quatre atomes d'oxygène encadrant un atome de phosphore. En fonction du pH extracellulaire, le phosphate inorganique est souvent associé à des sels minéraux tels que le sodium, le calcium et le magnésium. Il est le principal tampon de l'urine et participe largement à l'équilibre acido-basique. Le phosphate existe aussi en forme de polyphosphates, comme ceux utilisés dans l'industrie alimentaire en tant qu'additifs et conservateurs. À côté des phosphates inorganiques, les phosphates organiques sont la clé du métabolisme énergétique à l'intérieur des cellules, où ils forment une partie de l'ADN, l'ATP, les phospholipides et les protéines. Environ 14 % du phosphate dans la cellule est sous forme libre et peut s'associer au potassium pour assurer l'électro-neutralité intracellulaire.

Les besoins quotidiens en phosphate sont d'environ 300-800 mg. Moins de 1 % de l'ensemble des phosphates se retrouve dans les liquides interstitiels et dans le plasma (0,02 % ou 230 mg), essentiellement sous forme inorganique. La phosphatémie normale varie entre 0,80 et 1,45 mmol/L. Elle varie selon l'heure dans la journée, les valeurs les plus basses sont observées le matin et les plus hautes le soir. Elle est plus basse chez les sujets âgés, et significativement plus haute chez les enfants, les adolescents en période de croissance, les femmes et pendant la grossesse. Les sujets de race noire et les hispaniques ont des phosphatémies plus hautes que les sujets caucasiens.

Le phosphate est capital dans la multiplication cellulaire, la croissance tissulaire et la longévité, comme l'illustre la corrélation négative entre la phosphatémie et la durée de vie dans le règne animal. Les phosphatémies les plus basses sont observées chez l'homme, l'éléphant

et le rhinocéros ainsi que les animaux vivant le plus longtemps, alors que les phosphatémies les plus hautes sont observées chez le lapin, le rat, la souris et surtout les souris hyperphosphatémiques, suite à l'inactivation du gène klotho [1]. Des études GWAS (*Genomic Wide Association Studies*) démontrent l'implication de certains gènes dans la régulation de la phosphatémie, notamment celui de la phosphatase alcaline, du récepteur sensible au calcium (CaR), de l'ENPP3 (*Ectonucleotide Pyrophosphatase*) et du FGF23 [2].

Le tube digestif dans la régulation de la phosphatémie

L'absorption digestive de phosphate a lieu dans le duodénum et le jéjunum. Elle comprend une composante passive paracellulaire et une autre active transcellulaire (**Figure 1**). L'absorption active (20-50 %) implique trois cotransporteurs sodium-phosphate : NPT2b, PiT1 et PiT2 [3]. L'expression de ces transporteurs au pôle apical cellulaire augmente avec la vitamine D et le régime pauvre en phosphate, et diminue avec le régime riche en phosphate, l'âge, les glucocorticoïdes, et la déficience en vitamine D. La maladie rénale chronique (MRC) ne paraît pas influencer l'expression de NPT2b. Cela

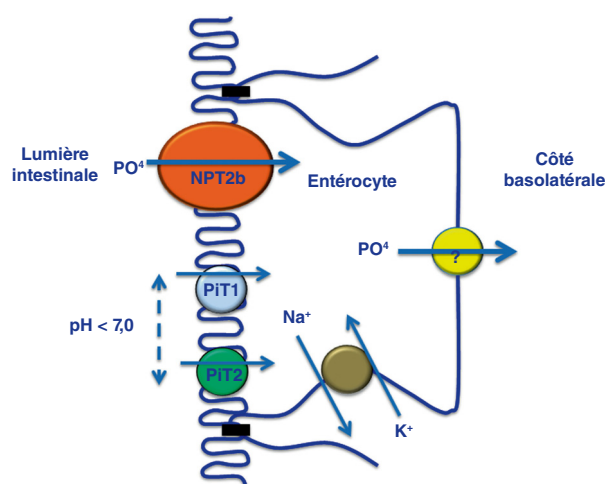


Fig. 1. Vision actuelle de l'absorption de phosphate dans les premiers segments de l'intestin : le duodénum et le jéjunum.

P. Ureña Torres

Service de néphrologie et dialyse, clinique du Landy, 23, rue du Landy, 93400 Saint-Ouen, France
Service des explorations fonctionnelles rénales, Hôpital Necker, 161, rue de Sèvres, 75015 Paris, France
Email : urena.pablo@wanadoo.fr

pourrait expliquer les difficultés à contrôler la phosphatémie par le régime chez certains sujets avec MRC, ainsi que la bonne réponse aux inhibiteurs de NPT2b [4]. Finalement, l'intestin est capable de détecter rapidement d'infimes quantités de phosphate et d'envoyer un signal (probablement peptidique) aux reins pour qu'ils augmentent immédiatement leur excrétion fractionnelle de phosphate [5].

Le rein dans la régulation de la phosphatémie

Le rein joue un rôle crucial dans la régulation de la phosphatémie, car il adapte minute par minute les sorties urinaires de phosphate aux entrées et aux besoins de l'organisme [6]. Le phosphate filtré par le glomérule est réabsorbé à 70 à 80 % dans le tubule proximal. La réabsorption de phosphate est unidirectionnelle, il est capté par un transporteur, transloqué dans la cellule et transporté vers le côté basolatéral où il est extériorisé par des mécanismes encore non élucidés. La réabsorption est un phénomène actif et saturable dont le facteur limitant est principalement la présence des cotransporteurs sodium-phosphate (NPT2a, NPT2c, PiT1 et PiT2) au pôle apical des cellules tubulaires proximales (Figure 2). L'absence de NPT2a, suite à des mutations génétiques chez l'homme ou à l'invalidation du gène chez la souris, résulte en une fuite urinaire de phosphate, une hypophosphatémie, une hypercalcitrémié et une augmentation du risque de lithiase rénale calcique.

L'expression rénale de NPT2a est diminuée par des facteurs circulants comme l'hormone parathyroïdienne (PTH), le facteur fibrosant des fibroblastes 23 (FGF23), klotho, ainsi que par les apports en phosphate. Elle est augmentée par la vitamine D et le régime pauvre en phosphate. La PTH, en agissant sur son récepteur

PTH1R, augmente l'excrétion fractionnelle de phosphate en diminuant l'activité du NPT2a ; elle induit son internalisation et son catabolisme. Ces effets sont illustrés par l'hyperparathyroïdie primitive, où l'excès de PTH provoque une fuite urinaire de phosphate, secondaire à la diminution du transport maximal de phosphate (TmPO_4/DFG), et une hypophosphatémie. À l'inverse, en cas d'hypoparathyroïdie, il existe une augmentation de la réabsorption tubulaire de phosphate et une hyperphosphatémie.

En ce qui concerne NPT2c, il est également exprimé dans le tubule proximal, davantage pendant la vie embryonnaire et beaucoup moins dans l'âge adulte. Il est également régulé par la PTH, laquelle diminue son expression tubulaire. Des mutations invalidantes dans le gène codant pour NPT2c ont été identifiées chez l'homme et associées à une fuite rénale de phosphate et une hypophosphatémie. D'autres facteurs sont également impliqués dans la régulation du niveau d'expression de NPT2a et NPT2c, notamment le FGF23 et la protéine adaptatrice NHERF1 (*Sodium-Hydrogen Exchanger Regulatory Factor*). Les mutations de NHERF1 résultant en une hypersensibilité tubulaire à l'action de la PTH et en un phénotype semblable à celui des mutations NPT2a et NPT2c [7].

Dans la MRC, le rein n'adapte plus correctement l'excrétion urinaire de phosphate aux entrées, et, dès son début (clairance de la créatinine inférieure à 60-70 ml/min), il existe une tendance à la rétention phosphatée et à l'hyperphosphatémie. Il est ainsi possible de prédire qu'en dessous de 50 ml/min de clairance de la créatinine, la phosphatémie augmente d'environ 0,10 mmol pour chaque 10 ml/min de réduction de la clairance de la créatinine. La rétention de phosphate stimule la sécrétion de PTH et favorise le développement de l'hyperparathyroïdie secondaire. Celle-ci, par son effet stimulateur sur le remodelage osseux, facilite les mouvements du phosphate et aggrave l'hyperphosphatémie. La MRC résulte également en une diminution rénale et circulante de klotho, le cofacteur de FGF23. Elle stimule également la production de FGF23 afin de compenser la baisse de production rénale de klotho et surmonter la résistance rénale à son action phosphaturiante.

La PTH dans la régulation de la phosphatémie

La PTH se lie et active son récepteur PTH1R dans les cellules tubulaires proximales rénales et dans les ostéoblastes. Elle est l'hormone clé de la régulation de la calcémie et de la vitamine D active ou calcitriol. Elle a également été la première hormone impliquée dans la régulation de la phosphatémie. En stimulant la résorption osseuse et la libération de calcium, la PTH fait aussi libérer du phosphate, or ce phosphate risque de se précipiter, avec le calcium, dans le

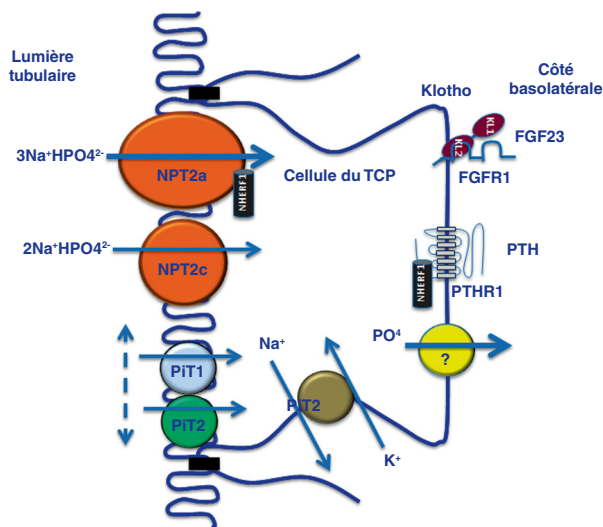


Fig. 2. Vision actuelle de la réabsorption de phosphate dans le tubule contourné proximal rénal.

plasma, et pour l'en empêcher, elle doit stimuler l'élimination rénale de phosphate. L'effet de la PTH sur la réabsorption tubulaire rénale de phosphate dépend essentiellement de l'activation de la voie AMP cyclique et de la protéine kinase A par le PTHR1, ce qui mène à l'internalisation des cotransporteurs NPT2a et NPT2c et à l'augmentation de l'excrétion urinaire de phosphate. C'est pour cette raison que la mesure de l'élimination de l'AMPc néphrogénique a été employée pendant longtemps et avant la disponibilité des dosages fiables de PTH, comme un marqueur de l'hyperparathyroïdie primitive.

Dans la MRC, la PTH s'élève précocement suite à l'accumulation de phosphate et la diminution de la calcémie et du calcitriol. Cependant, les effets de la PTH sur la phosphaturie et sur la synthèse de calcitriol sont limités par la perte progressive du PTHR1 dans les cellules rénales [8]. Il en est de même pour les effets du FGF23 en raison de la diminution rénale de klotho. Par conséquent, en dépit de l'augmentation de la PTH et du FGF23 ainsi que de l'excrétion fractionnelle de phosphate au cours de la MRC, l'excrétion urinaire de phosphate quotidienne diminue aux stades avancés (4 et 5) de la MRC. L'hyperphosphatémie provoque une diminution des récepteur au calcium (RCa) parathyroïdiens, rendant les cellules parathyroïdiennes moins sensibles à l'action inhibitrice du calcium sur la synthèse de PTH, résultant en une hypersécrétion de PTH.

L'os dans la régulation de la phosphatémie

L'os joue un rôle essentiel dans le contrôle de la phosphatémie, soit en libérant du phosphate lors de la résorption osseuse, soit en stockant le phosphate lors de la minéralisation osseuse. La quantité de phosphate fournie par l'os dépend du degré de remodelage osseux, lequel résulte de l'équilibre entre l'activité ostéoblastique et l'activité ostéoclastique. L'os est aussi responsable de la production de l'hormone phosphaturique FGF23 par les ostéocytes. Quelques exemples illustrent l'importance de l'os dans la régulation de la phosphatémie, le premier est celui de la normalisation de la phosphatémie, suite à la parathyroïdectomie en cas d'hyperparathyroïdies primaires et secondaires. Le deuxième est la déminéralisation osseuse observée chez les sujets porteurs de mutations invalidantes de NPT2a et qui présentent une hyperphosphaturie hypophosphatémiant [9].

Dans la MRC, un remodelage osseux accéléré, comme dans l'ostéite fibreuse de l'hyperparathyroïdie secondaire et dans l'ostéopathie mixte, associant hyperparathyroïdie et ostéomalacie, peut être responsable de l'hyperphosphatémie. De même, un remodelage osseux ralenti, comme dans l'ostéomalacie, l'ostéopathie adynamique et les surcharges en aluminium, fluor et strontium, peut expliquer l'hyperphosphatémie.

De nouvelles molécules impliquées dans la régulation de la phosphatémie FGF23/klotho

Le FGF23 est une molécule de 32 kD (kilo Dalton) produite par les ostéocytes en réponse à l'élévation de la phosphatémie et à la vitamine D [10]. Les actions physiologiques du FGF23, notamment la diminution de la réabsorption du phosphate urinaire et l'inhibition de l'activité de la 1- α -hydroxylase, nécessitent sa liaison avec le complexe récepteur FGF/ α -klotho. En l'absence d' α -klotho, FGF23 est incapable de produire ces effets. La présence d' α -klotho dans le tubule contourné distal rénal et dans les cellules parathyroïdiennes permet l'hétérodimérisation du FGFR1 et sa conversion en un récepteur de haute affinité pour FGF23. Le complexe formé par FGF23, α -klotho et FGFR nécessite également l'interaction avec la molécule Memo (*Mediator of ErbB2-Driven Cell Motility*) pour pouvoir transmettre son signal intracellulaire et effectuer ses actions [11].

La concentration circulante de FGF23 augmente au fur et à mesure que le débit de filtration glomérulaire (DFG) diminue et beaucoup plus tôt que la PTH dans la MRC. Cette augmentation du FGF23 est un mécanisme homéostatique physiologique très important tentant de maintenir la concentration plasmatique de phosphate proche de la normale. D'autres actions physiologiques du FGF23 contribuent à la normalisation de la phosphatémie, notamment le fait qu'il réduise la production et la sécrétion de la PTH et inhibe la 1 α -hydroxylase et la concentration de calcitriol. Dans la MRC, l'augmentation du FGF23 semble inadaptée et n'est pas suivie par une amplification des effets biologiques, car il existe une résistance à ses effets rénaux, en partie due à la diminution de l'expression rénale d' α -klotho. Les mécanismes responsables de l'élévation précoce de FGF23 dans la MRC sous-tendent qu'elle est secondaire à une altération des cellules osseuses. La diminution du catabolisme local du FGF23 par l'os pourrait également être en cause.

MEPE, FGF7 et Wnt/sFRP4

L'administration de MEPE (*Matrix Extracellular Phosphoglycoprotein*) et de FGF7 chez l'animal diminue l'expression de NPT2a et induit une hyperphosphaturie. MEPE diminue aussi l'expression de NPT2b et l'absorption intestinale de phosphate, ainsi que la minéralisation osseuse. L'effet de la MRC sur MEPE, n'est pas connue alors que la concentration circulante de FGF7 augmente avec la MRC. Le facteur sFRP4 (*Secreted Frizzled Related Protein 4*) est un antagoniste de Wnt (*Wingless-Related Integration Site*). Son administration chez l'animal diminue l'expression de NPT2a, induit une hyperphosphaturie et bloque la production de calcitriol [12]. L'expression rénale de sFRP4 est stimulée par un régime riche en phosphate. Cependant, le rôle potentiel de ces trois molécules dans la régulation de la phosphatémie en cas de MRC est encore à élucider [12].

Pour l'Essentiel

- Les principaux organes régulant la phosphatémie sont l'intestin, les reins, l'os et les glandes parathyroïdes.
- Les principales hormones régulant la phosphatémie sont la PTH, la vitamine D et le FGF23.
- L'absorption digestive de phosphate a lieu dans le duodénum et le jéjunum et implique les cotransporteurs sodium-phosphate : NPT2b, PiT1 et PiT2.
- La PTH et le FGF23 internalisent NPT2a et NPT2c et diminuent la réabsorption rénale de phosphate.
- La MRC se caractérise par la diminution de l'excrétion rénale de phosphate secondaire à la réduction néphronique et à la résistance rénale à l'action des facteurs phosphaturiques.

À retenir

Le phosphate est essentiel dans le maintien de l'homéostasie minérale et osseuse. Sa concentration plasmatique est étroitement régulée par la PTH, la vitamine D et le FGF23. La régulation de la phosphatémie se fait essentiellement dans trois organes : dans le rein par la modulation des cotransporteurs sodium-phosphate NPT2a, NPT2b, PiT1 et PiT2 ; dans l'intestin par la présence de NPT2b ; et dans l'os par le degré de remodelage osseux. La réduction néphronique et la MRC se caractérisent par une accumulation de phosphate due à la diminution de l'excrétion rénale de phosphate et à la résistance rénale à l'action des facteurs phosphaturiques.

Conclusion

En conclusion, le phosphate est l'un des anions les plus importants de l'organisme. Il est essentiel dans le maintien de l'homéostasie minérale et osseuse, ainsi que dans de nombreux processus cellulaires. Sa concentration circulante est étroitement régulée par la PTH, la vitamine D et le FGF23. La MRC se caractérise par une accumulation de phosphate, en grande partie due à la diminution de l'excrétion rénale de phosphate secondaire à la réduction néphronique et à la résistance rénale à l'action des facteurs phosphaturiques.

Liens d'intérêts

Essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal (Amgen, Abbvie, Astellas) ; Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (CKD-REIN INSERM) ; Interventions ponctuelles : rapports d'expertise (Sanofi) ; Interventions ponctuelles : activités de conseil (Amgen, Sanofi) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Amgen, Sanofi, Fresenius) ; Conférences : invitations en qualité d'auditeur (Hemotech)

Références

1. Kuro-o M. A potential link between phosphate and aging-lessons from Klotho-deficient mice. *Mechanisms of ageing and development* 2010;131:270-5.
2. Kestenbaum B, Glazer NL, Kottgen A, Felix JF, Hwang SJ, Liu Y et al. Common genetic variants associate with serum phosphorus concentration. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1223-32.
3. Giral H, Caldas Y, Sutherland E, Wilson P, Breusegem S, Barry N, et al. Regulation of rat intestinal Na-dependent phosphate transporters by dietary phosphate. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297:F1466-75.
4. Takahashi Y, Tanaka A, Nakamura T, Fukuwatari T, Shibata K, Shimada N, et al. Nicotinamide suppresses hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004;65:1099-104.
5. Berndt T, Thomas LF, Craig TA, Sommer S, Li X, Bergstralh EJ, et al. Evidence for a signaling axis by which intestinal phosphate rapidly modulates renal phosphate reabsorption. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:11085-90.
6. Prie D, Beck L, Urena P, Friedlander G. Recent findings in phosphate homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:318-24.
7. Karim Z, Gerard B, Bakouh N, Alili R, Leroy C, Beck L, et al. NHERF1 mutations and responsiveness of renal parathyroid hormone. *N Engl J Med* 2008;359:1128-35.
8. Urena P, Kubrusly M, Mannstadt M, Hruby M, Trinh MM, Silve C, et al. The renal PTH/PTHrP receptor is down-regulated in rats with chronic renal failure. *Kidney Int* 1994;45:605-11.
9. Prie D, Friedlander G. Genetic disorders of renal phosphate transport. *N Engl J Med* 2010;362:2399-409.
10. Quarles LD. FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2003;285:E1-9.
11. Haenzi B, Bonny O, Masson R, Lienhard S, Dey JH, Kuro-o M, et al. Loss of Memo, a novel FGFR regulator, results in reduced lifespan. *FASEB J* 2014;28:327-36.
12. Berndt T, Kumar R. Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis. *Physiology* 2009;24:17-25.