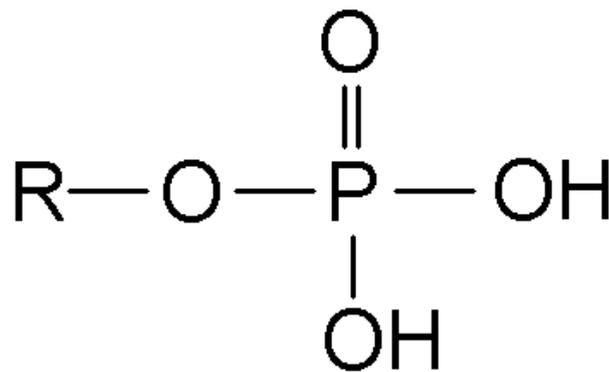


I. Le métabolisme du phosphore chez les carnivores domestiques

Le phosphate est la forme sous laquelle le phosphore peut être assimilé par les êtres vivants. Chimiquement, le phosphate est une combinaison d'atomes de phosphore et d'oxygène. On distingue le phosphate inorganique (PO_4^{3-}) et le phosphate organique (cf. figure 1) qui est un composé organophosphoré dérivé de l'acide phosphorique (H_3PO_4) :

Figure 1 : Formule chimique du phosphate organique (R : Radical organique)



Dans la bibliographie, les termes phosphate et phosphore sont souvent utilisés de façons synonymes. (35)

La concentration plasmatique en phosphate est habituellement mesurée en mg/dl ou en mmol/L. (35)

- 1 mmol de phosphate = 31 mg de l'élément phosphore
- 1 mmol/L de phosphate = 3,1 mg/dl (ou 31 mg/L) de phosphore
- 1 mg de phosphore = 0,032 mmol de phosphate
- 1 mg/dl de phosphore = 0,32 mmol/L de phosphate

Chez le chat, la concentration totale en phosphore est plus élevée que chez le chien : elle est de 9,1 g/kg de poids corporel (PC) chez le chat adulte alors qu'elle est de 5,9 g/kg PC chez le chien adulte. On constate l'inverse concernant les chiots et les chatons : la concentration du phosphore chez le chaton est de 3,8 g/kg PC alors que chez le chiot elle est de 4,7 g/kg PC. (50)

Les besoins en phosphore au cours de leur croissance varient du simple au double entre le chien et le chat. En revanche, une fois adulte, les recommandations actuelles concernant le phosphore sont identiques chez ces deux espèces : l'AAFCO recommande 5g de phosphore par kg de matière sèche dans l'alimentation du chat et du chien. (23) De plus, le

métabolisme du phosphore est intimement lié à celui du calcium. Il est également recommandé que le ratio entre le calcium et le phosphore dans l'alimentation des carnivores domestiques soit compris entre 1 pour 1 et 2 pour 1. (15)

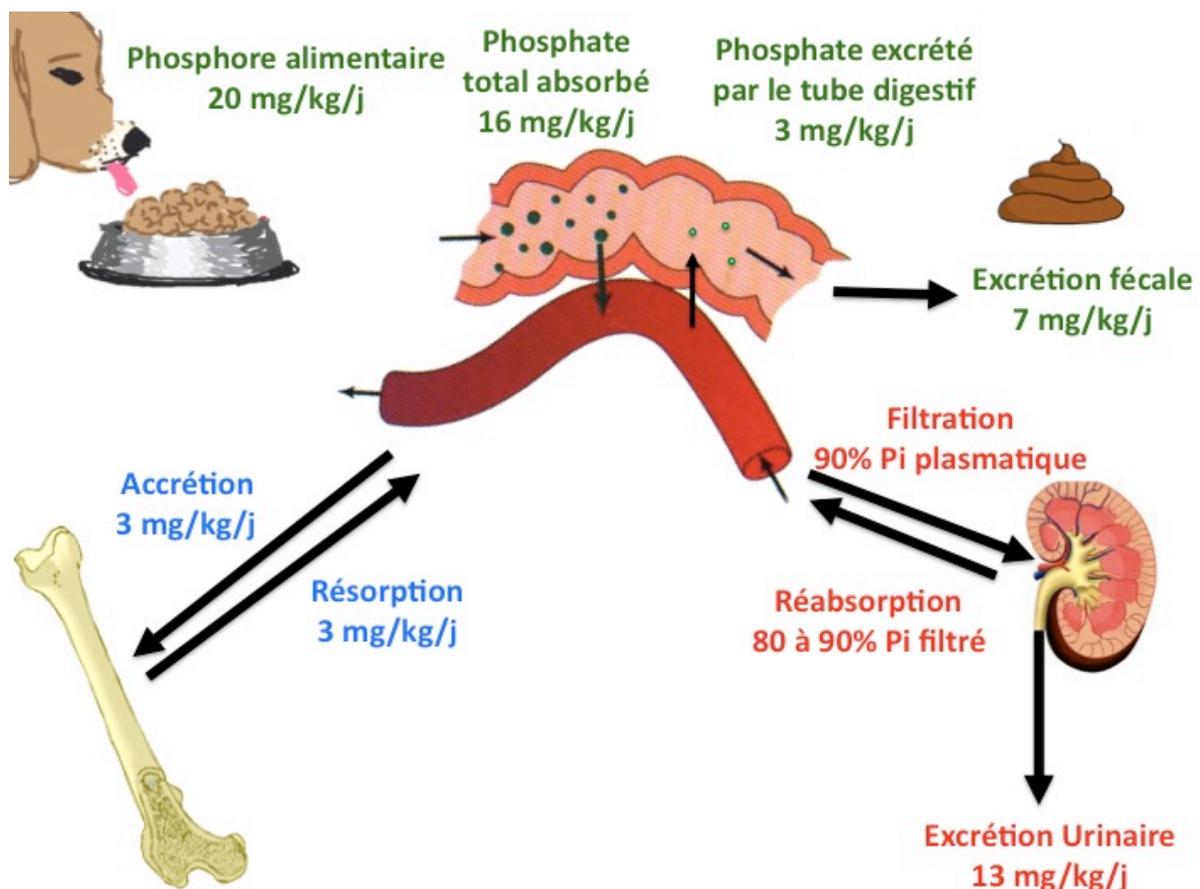
85 % du phosphore total de l'organisme se trouve stocké sous forme organique dans l'hydroxyapatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$) : composant principal de l'os et des dents. Environ 15% du phosphore total de l'organisme est intracellulaire et moins de 1% du phosphore total est présent dans l'espace extracellulaire (dans le plasma). (70)

Le phosphate organique est l'anion intracellulaire le plus abondant. (33) Il est présent dans le noyau sous forme d'ADN, dans les membranes cellulaires sous forme de phospholipides membranaires, dans le cytoplasme sous forme d'ARN, d'ATP, AMPc et de nombreux messagers intracellulaire. Le phosphore est l'élément clé de tout le métabolisme énergétique de la cellule.

1) Le phosphore dans l'organisme

A l'âge adulte chez un animal sain, il existe un équilibre entre l'entrée (phosphore provenant de l'alimentation), l'utilisation (par les os et toutes les cellules de l'organisme dans le métabolisme énergétique entre autre) et l'excrétion (par le rein) du phosphore (cf. figure 2).

Figure 2 : Schéma global de l'homéostasie du phosphore (flux quantifié chez l'homme) (42)



Le phosphore est un élément qui fait partie de nombreuses molécules servant à la structure (par exemple : les phospholipides membranaires) et la fonction (par exemple : le métabolisme énergétique) de toutes les cellules de l'organisme.

Le phosphore concourt à plus de fonctions métaboliques que tout autre minéral : formation osseuse, métabolisme énergétique, intégrité des membranes, communication intercellulaire, métabolisme des acides nucléiques, agent tampon, etc. (7, 33)

Moins de 1% du phosphore total de l'organisme est actif dans l'espace extracellulaire (plasma). (70) La concentration plasmatique de phosphore ne reflète qu'une très faible proportion du phosphore de l'organisme. La diminution des réserves de phosphore n'est pas toujours associée à une diminution de la concentration plasmatique de cet élément. D'autre part, la diminution de la concentration plasmatique en phosphore ne reflète pas toujours une diminution de la quantité totale de phosphore de l'organisme. Des flux rapides de phosphore ont lieu entre le plasma et le milieu intracellulaire, ce qui change considérablement la concentration plasmatique. Par exemple l'alcalinisation du sang ou les influx de glucose dans les cellules font migrer le phosphore du plasma dans le cytosol des cellules. (33)

2) Différentes formes de phosphore

Dans le plasma, environ deux tiers du phosphore est présent sous forme organique (principalement dans les phospholipides) et un tiers est sous forme inorganique (anion). (70)

a. Phosphate organique : structure et fonction

Le phosphate organique se retrouve dans la structure chimique de l'hydroxyapatite (composant essentiels des os et des dents), des phospholipides (composants essentiels de la structure des membranes cellulaires), des phospholipases (intervenant dans le phénomène d'agrégation plaquettaire et dans l'activation du facteur V et X de la coagulation), des phosphoprotéines, des phosphoglycérides, des acides nucléiques, des nucléotides, de l'ATP, du GTP, de l'AMPc et de la phosphocréatine. (33)

Le phosphore organique contribue également à la structure et à la charge des canaux ioniques et il aide au fonctionnement de la communication cellulaire *via* les phosphorylations enzymatiques.

C'est sa liaison de haute énergie qui lui permet le maintien de l'intégrité des membranes et le bon fonctionnement du métabolisme cellulaire. (70)

L'état énergétique de la cellule est dépendant de la quantité d'ATP intracellulaire. Il est représenté par le potentiel de phosphorylation (PP) qui est le rapport de l'ATP cytosolique par le produit de l'ADP cytosolique et le phosphate inorganique intracellulaire (cf. figure 3) :

Figure 3 : Potentiel de phosphorylation (41)

$$PP = \frac{[ATP]}{[ADP] \times [P_i]}$$

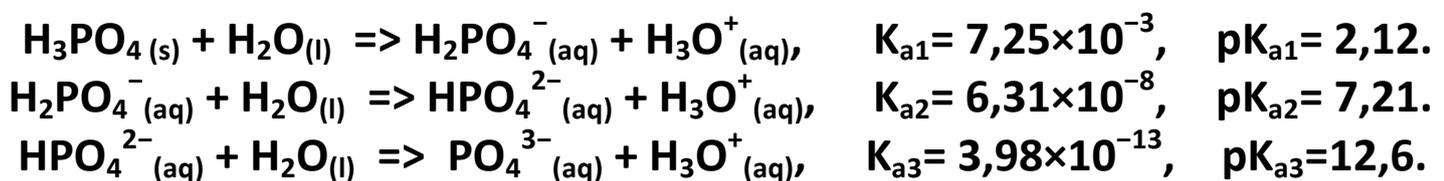
Toute modification qui fait augmenter le potentiel de phosphorylation ralentit la respiration mitochondriale. Au contraire, si le potentiel de phosphorylation diminue, la respiration mitochondriale s'accélère.

Ainsi une diminution de la quantité de phosphate inorganique intracellulaire ralentit la respiration mitochondriale et diminue la production d'ATP. Par ce mécanisme, la quantité d'ATP intracellulaire diminue et réduit le rapport entre l'ATP et l'ADP normalisant ainsi le potentiel de phosphorylation. (41)

b. Phosphate inorganique : structure et fonction

Le phosphate inorganique est un triacide minéral capable de céder trois protons en formant successivement trois bases conjuguées (cf. figure 4) :

Figure 4 : Constantes d'équilibre associées à la dissociation de l'acide phosphorique



Le phosphate est un véritable tampon dans les conditions intra ou extracellulaire et dans le tubule rénal grâce à son pK_{a2} (cf. figure 4).

Au pH physiologique, le phosphate inorganique est majoritairement présent (à 85%) sous forme d' HPO_4^{2-} ou d' $H_2PO_4^-$. Le rapport entre ces deux molécules est d'environ 4 pour 1 et la valence du phosphate plasmatique est de 1,8 (1mmol/L de phosphate = 1,8 mEq/L de phosphate. (33)

Si le pH varie, on observe la formation de H_3PO_4 en cas d'acidose et de PO_4^{3-} en cas d'alcalose, sans pour autant que ces molécules soient majoritaires. (70)

En cas d'alcalémie, la forme dibasique (HPO_4^{2-}) reste prédominante alors qu'en cas d'acidémie, c'est la forme monobasique (H_2PO_4^-) qui prédomine. (33)

Parmi les 15% restant de phosphate inorganique, 10% sont liés à des protéines et 5% sont complexés avec le calcium ou le magnésium. (70)

Outre son pouvoir tampon, le phosphate inorganique est le substrat de nombreuses fonctions vitales telles que la phosphorylation oxydative, la production de 2,3-BPG dans les érythrocyte (nécessaire à la distribution de l'oxygène aux cellules de l'organisme) et la production de glycogène dans le foie et les reins. Il est un acteur essentiel de la glycolyse et participe aux phosphorylations de nombreux intermédiaires glucosés. (33)

3) Mesure de la phosphatémie

Les analyses de laboratoire mesurent le phosphore inorganique plasmatique sous toutes ses formes (H_3PO_4 , H_2PO_4^- et HPO_4^{2-}). (70)

Les techniques employées en routine mesurent le phosphate inorganique par colorimétrie après réduction en un composé de phosphomolybdate. (13)

On peut utiliser un prélèvement de sang sur tube sec ou hépariné pour doser le phosphore. En revanche, le citrate, l'oxalate et l'EDTA ne sont pas recommandés car ils interfèrent avec le dosage. Il est conseillé de faire le dosage chez un animal à jeun à cause des modifications postprandiales qui peuvent interférer lors du dosage. Puis le sérum ou le plasma devrait être recueilli dans l'heure qui suit la prise de sang (pour éviter toute sortie de phosphore cellulaire qui fausserait le résultat). (33)

Le taux sérique de phosphate est significativement supérieur au taux plasmatique à cause de sa présence dans le fibrinogène (rôle du phosphate dans l'agrégation plaquettaire et le phénomène de coagulation). (70)

La concentration plasmatique est maintenue relativement stable par l'organisme (cf. tableau 1). On note tout de même une légère variation diurne chez l'homme avec d'un pic matinal (vers 4h du matin) et un nadir environ 6-7h plus tard. (21)

Les jeunes animaux ont des taux sériques en phosphate plus élevés. L'élévation de la concentration plasmatique de phosphore chez les chiots est la même pour les petites et les grandes races de chiens : environ 8,5 mg/dl. (33) Lorsque l'animal devient adulte, ce taux diminue puis augmente de nouveau en vieillissant. (70)

Le phosphore et le calcium devraient être systématiquement dosés ensemble à cause de leur métabolisme lié. (33)

Le taux sérique de phosphore peut être faussement augmenté soit après le repas, soit en cas d'hyperbilirubinémie ou d'hyperlipémie à cause des interférences avec la technique de colorimétrie, soit en cas d'hémolyse de l'échantillon (13) (sortie du phosphore intracellulaire contenu dans les érythrocytes et autres cellules sanguines) ou d'hyperprotéinémie, soit en cas d'administration d'insuline, de bicarbonate, de glucose, de stéroïdes anabolisant et de calcitriol. (33)

D'autre part, il peut être faussement diminué suite à l'administration de mannitol ou d'antiacide (le calcium, l'aluminium et le magnésium complexent le phosphore). (8)

Lorsqu'on a une concentration en phosphore anormalement haute en absence de facteur de risque d'hyperphosphatémie, on devrait procéder à des vérifications : il est préconisé dans ce cas de mesurer les éléments solubles du sérum par conductimétrie et de coupler cette mesure à l'émission spectroscopique du plasma car ces techniques ne sont pas affectées par l'hémolyse, l'hyperbilirubinémie, l'hyperprotéinémie ou l'hyperlipidémie, et fournissent un résultat fiable pour la concentration en phosphore plasmatique. Cependant, ces tests ne sont pas disponibles en pratique. (33)

En pratique, le clinicien se doit de confronter les résultats d'analyse obtenus à la présentation clinique de l'animal, tout en gardant en mémoire le métabolisme du phosphore et son impact sur la phosphatémie.

Tableau 1 : Normes plasmatiques du phosphore chez les carnivores domestiques (8)

Chez le chien adulte	Chez le chat adulte
2,5 à 5,5 mg/dl (=0,8 à 1,8 mmol/L)	2,5 à 6 mg/dl (=0,8 à 1,9 mmol/L)

4) Transporteurs de phosphore

Trois classes de cotransporteurs Na/Pi ont été mises en évidence dans la littérature.

Le cotransporteur Na/Pi de type I (Npt1) est principalement exprimé sur les cellules de la bordure en brosse du tubule rénal proximal et permet le transport de chlore et des autres anions organiques aussi bien que celui du Phosphore. Il n'est donc pas un cotransporteur spécifique du phosphore. Son expression ou la synthèse de son ARNm par les néphrocytes n'est modifiée ni par la parathormone (PTH) ni par la quantité de phosphore contenu dans le régime alimentaire de l'animal.

Ce cotransporteur ne semble pas jouer un rôle prépondérant dans la circulation du phosphore au niveau du rein. Nous ne rentrerons donc pas dans les détails de sa structure et de son fonctionnement.

Le cotransporteur Na/Pi de type II (Npt2) présente 25% d'homologie avec le Npt1. Les expériences faites sur des souris Knockout (délétées pour le gène codant pour le Npt2) ont mise en évidence le rôle majeur de ce cotransporteur dans la réabsorption du phosphore rénal. De même, les souris pour lesquelles les chercheurs ont inactivé spécifiquement le Npt2 montrent de sévères pertes en phosphore (85% de réduction de la réabsorption du phosphore), une hypercalciurie et des anomalies du squelette.

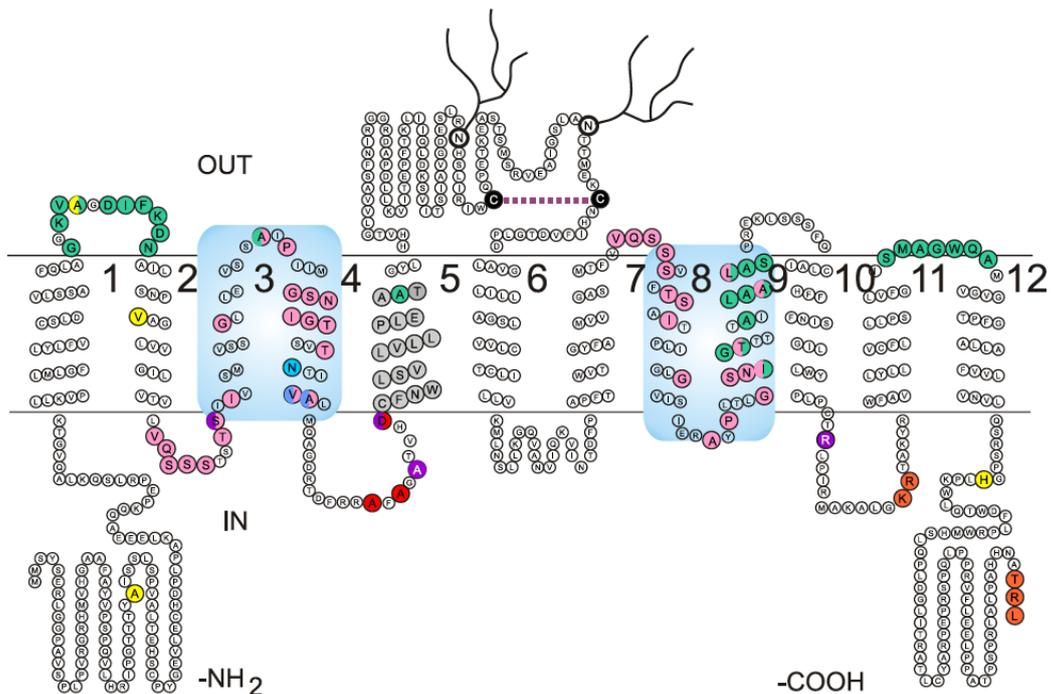
Le Npt2 échange un phosphate bivalent (HPO_4^{2-}) contre 3 Na^+ .

Cette protéine se compose de 12 domaines transmembranaires dont les deux extrémités (NH2 et COOH) sont intracellulaires et de deux N-glycosylations situées dans une grande boucle extracellulaire (cf. figure 5). Cette molécule est un monomère fonctionnel dont la structure secondaire révèle deux paires d'hélice alpha qui forment 2 boucles entrantes opposées créant ainsi deux loges opposées pour permettre l'accès au substrat de part et d'autre de la membrane. (80)

Il existe 3 isoformes de ce cotransporteur. Les types 2a (Npt2a) et 2c sont exprimés exclusivement à la surface de la membrane apicale des cellules de la bordure en brosse du tubule rénal proximal. (35) La régulation du Npt2a est complexe et comprend la quantité de phosphate oral absorbé, la PTH, des phosphatonines (tels que FGF23, sFRP4 et MEPE), les œstrogènes et la dopamine. (4) Le type 2c est régulé par la PTH. (70)

Le type 2b est exprimé à la surface des entérocytes de la bordure en brosse de l'intestin grêle et joue un rôle dans la régulation physiologique de l'absorption intestinale du phosphore. (35) Il est contrôlé par la vitamine D3. (70)

Figure 5 : Structure primaire et secondaire du cotransporteur de type II (80)



Dans le rein, le transport du phosphore se fait contre le gradient électrochimique. Le cotransporteur de type II est l'étape limitante et la cible de tous les mécanismes physiologiques (ou pathophysiologiques) de modification de la réabsorption du phosphore. (48) Le gradient de sodium est maintenu par la sodium-phosphate adénosine triphosphatase et rend la réabsorption du phosphore indirectement dépendant de l'énergie. La réabsorption de phosphore est un phénomène saturable qui provoque une phosphaturie lorsqu'il y a trop de phosphore dans les fluides des tubules rénaux. (33)

Le phosphore est ensuite emporté dans le courant sanguin par un ou plusieurs transporteur(s) : soit *via* un cotransporteur sodium/phosphate, soit *via* un échangeur anionique ou même un canal non spécifique laissant passer le phosphore (48) suivant le gradient électrochimique (cf. figures 6 et 7). (70)

Cette sortie est indispensable au bon fonctionnement de la réabsorption : sans elle, la cellule de la bordure en brosse accumulerait plus de phosphore que ses propres besoins et il n'y aurait pas de recyclage du phosphore pour le reste de l'organisme. (48)

Figure 6 : Transporteurs membranaires de phosphore des cellules de la bordure en brosse du tubule rénal (48)

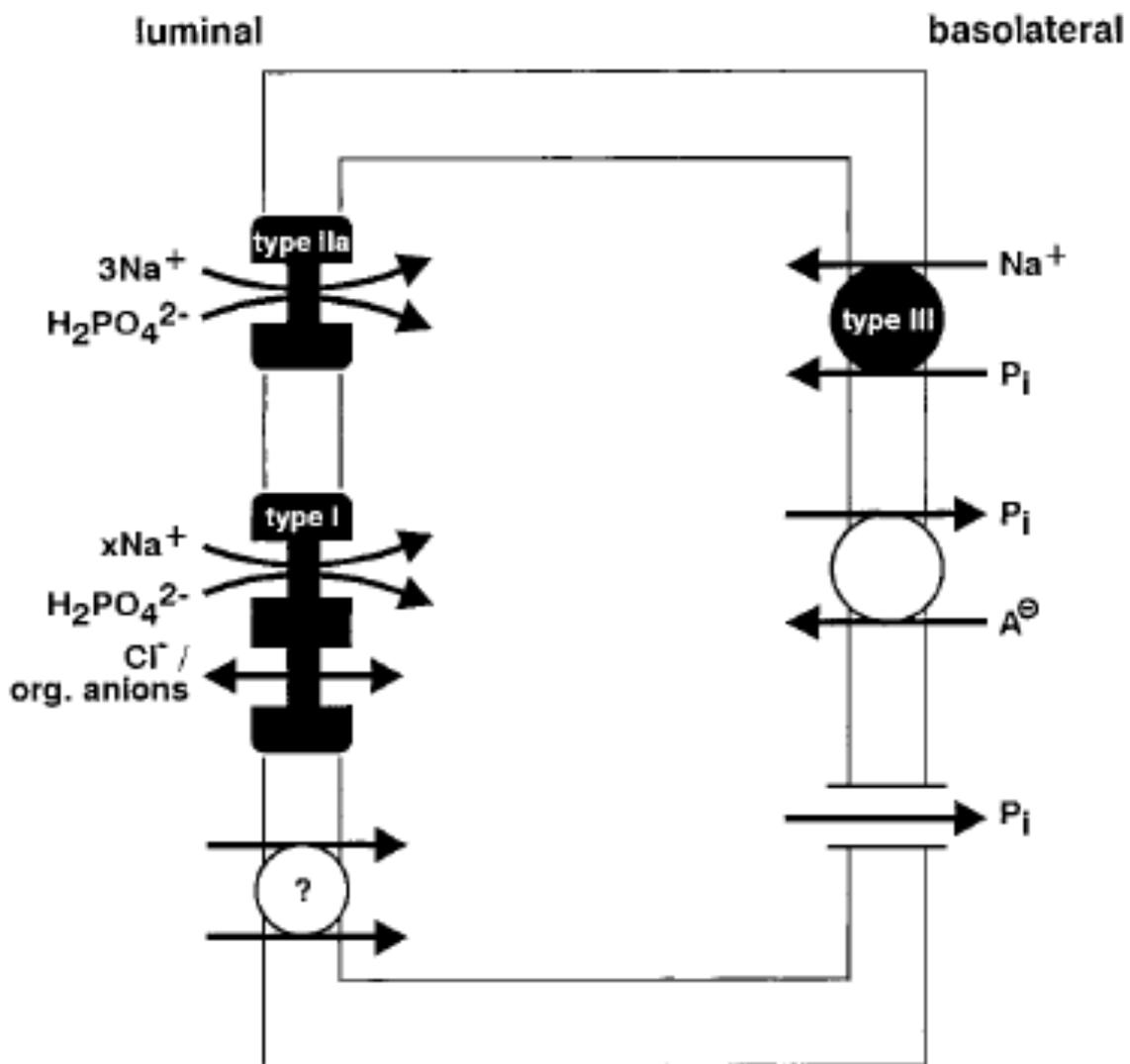
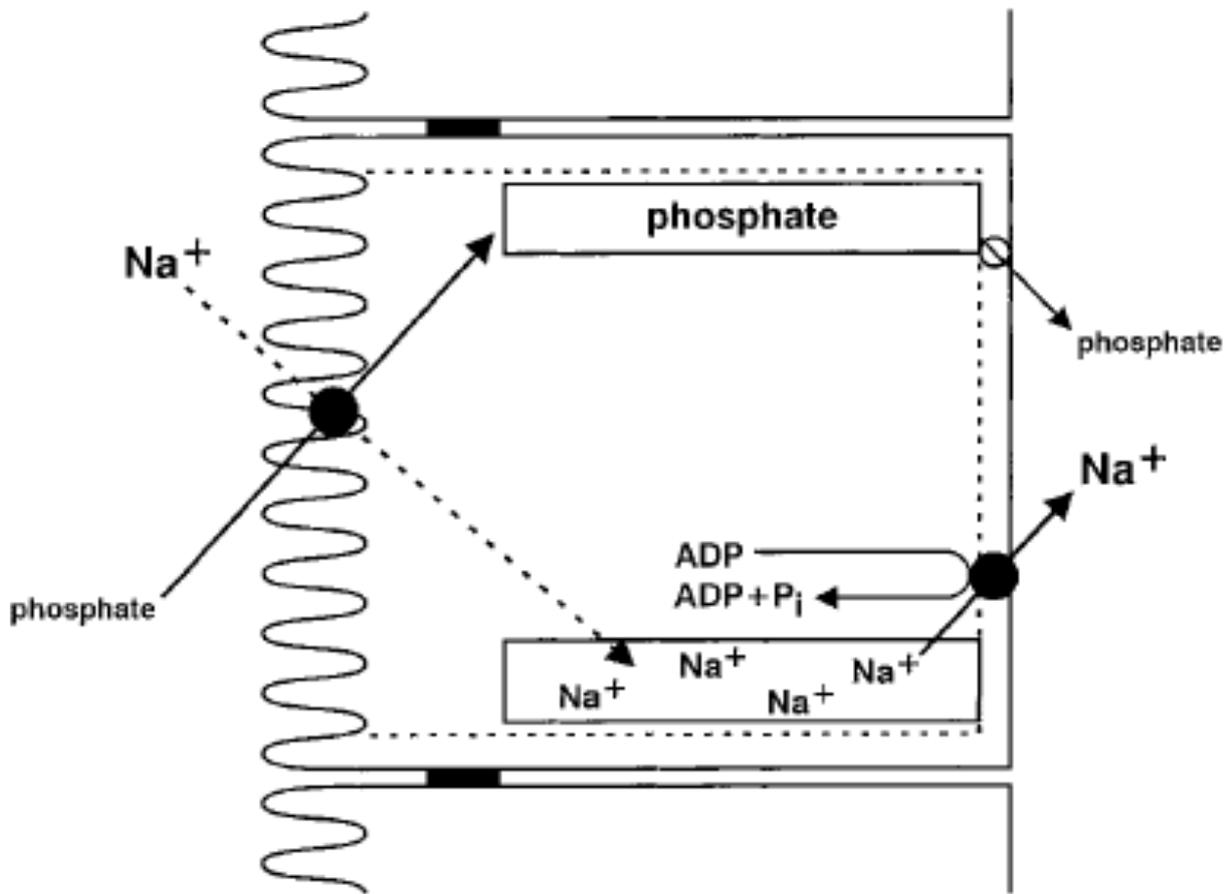


Figure 7 : Transporteurs membranaires de phosphore des cellules de la bordure en brosse du tubule proximal (48)



Le cotransporteur Na/Pi de type III (Npt3, cf. figure 8) est exprimé à la surface des ostéoclastes. Il a d'abord été identifié comme un récepteur de rétrovirus.

Le Npt2 échange un phosphate monovalent (HPO_4^{2-}) contre 3 Na^+ .

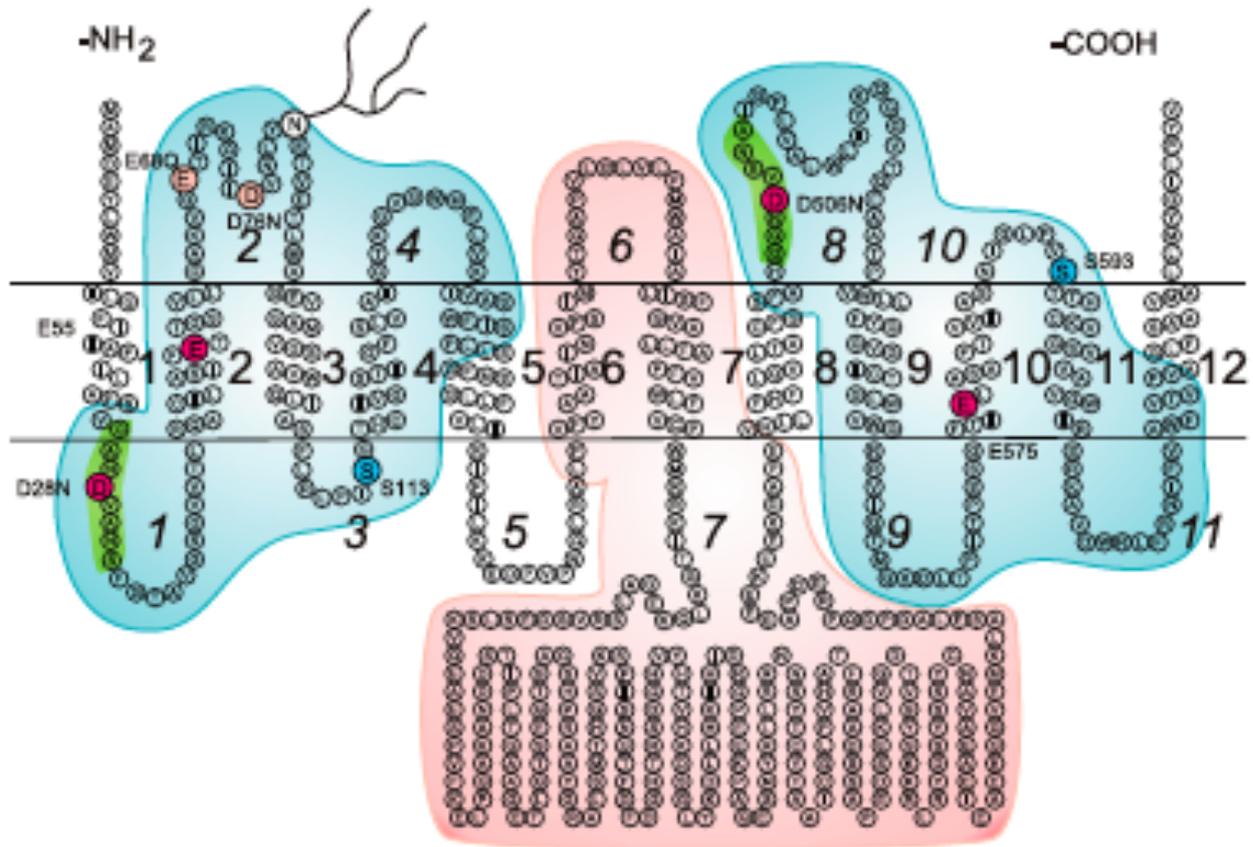
Ce cotransporteur joue un rôle majeur dans l'approvisionnement de phosphate inorganique nécessaire à la minéralisation osseuse. Le phosphate inorganique, l'épinéphrine, le facteur de croissance dérivé des plaquettes ou PDGF (Platelet Derived Groth Facteur), l'IGF-1 (Insulin Like Growth Factor) et le facteur de croissance des fibroblastes (FGF) ont tous une action modulatrice sur ce cotransporteur.

Récemment, on a découvert l'implication de cette molécule dans des processus pathologiques tels que la calcification du tissu vasculaire en cas d'hyperphosphatémie et l'ostéoarthrite.

Le Npt3 se trouve à la surface des hépatocytes, des pneumocytes et dans les cellules glandulaire de la glande mammaire. Dans la glande mammaire, le Npt3 transporte le Pi du sang vers les sécrétions luminales (mécanisme inconnu à l'heure actuelle).

Cette protéine comporte 9 à 11 domaines transmembranaires et les extrémités NH₂ et COOH se trouvent dans l'espace extracellulaire. (80)

Figure 8 : Cotransporteur Na/Pi de type III : structure primaire et secondaire (80)



5) Mécanismes de régulation de la phosphatémie

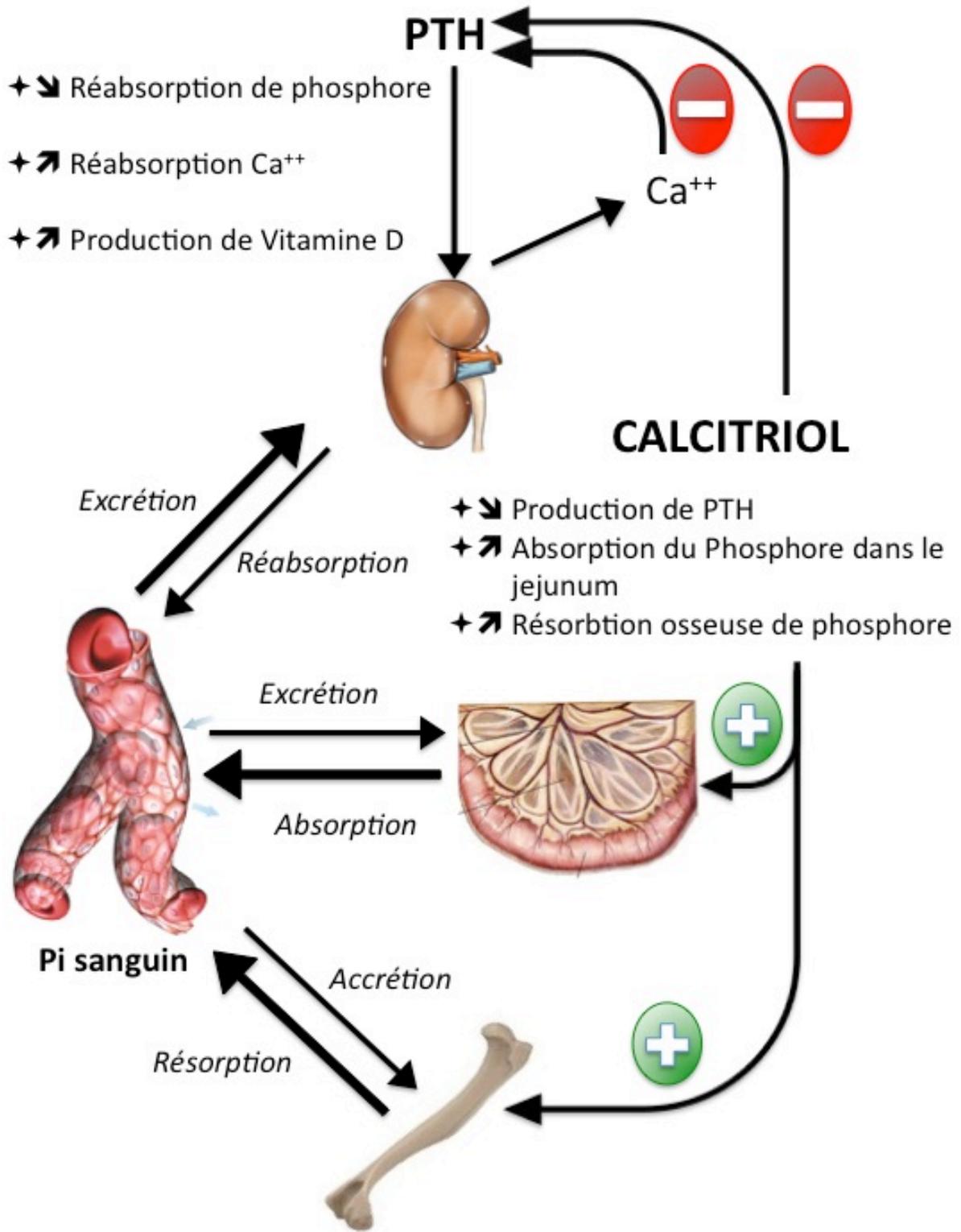
Les mécanismes du contrôle de la phosphatémie sont beaucoup moins précis que ceux qui contrôlent la calcémie. On peut affirmer que le phosphore sanguin varie énormément en fonction du phosphore alimentaire assimilé, tandis que ceci n'est pas aussi vrai avec le calcium. (7)

La concentration de phosphore plasmatique résulte de l'effet combiné de la filtration et de la réabsorption rénale (principal régulateur), de l'absorption intestinale et de la résorption et de l'accrétion osseuse. (33)

Les grands acteurs de la modulation des flux de phosphore au sein des trois organes régulateurs cités ci-dessus sont la PTH et la vitamine D. La PTH diminue la réabsorption rénale et stimule la synthèse de vitamine D. La vitamine D augmente l'absorption intestinale de phosphore. (33) Cette régulation est détaillée ci-dessous (cf. figure 9).

De plus, le calcitriol favorise l'absorption intestinale de phosphore alors que les glucocorticoïdes ou les régimes riches en magnésium ont tendance à réduire celle-ci. (8)

Figure 9 : Schéma bilan : régulation du phosphore (33)



a. Excrétion/réabsorption rénale

Le rein est l'organe majeur de régulation de la phosphatémie.

Dans des conditions physiologiques, la quantité de phosphore inorganique excrétée par le rein correspond à peu près à la quantité de phosphates absorbés par l'alimentation. (48)

L'excrétion rénale est déterminée par le taux de filtration glomérulaire et le taux maximum de réabsorption tubulaire (saturable par la concentration en phosphore dans les fluides tubulaires). Environ 90% du phosphore plasmatique est filtré par le glomérule. 80 à 90% du phosphore filtré est réabsorbé par le tubule rénal (en majeure partie par le tubule proximal et une faible proportion est réabsorbée par le tubule distal. (33, 48, 70) Ainsi, 90 % du phosphore alimentaire est excrété par le rein. (70)

L'excrétion rénale résulte donc de l'équilibre entre la filtration glomérulaire passive et non contrôlée et la réabsorption tubulaire active et régulée. (48)

Le tubule rénal est capable de s'adapter rapidement au changement de concentration de phosphore absorbé à partir de l'alimentation *via* les variations de la phosphatémie.

En cas de privation de phosphate inorganique, la quantité de cotransporteur de type 2a à la surface des cellules de la bordure en brosse du tubule rénal et la quantité de cotransporteur de type 2b à la surface des entérocytes de la bordure en brosse de l'intestin grêle augmentent conjointement à la réabsorption de phosphate.

Ces modifications d'expressions des cotransporteurs à la surface des cellules se mettent en place en quelques heures et sont indépendants de la PTH, de la vitamine D active ou de la calcémie. Expérimentalement, les inhibiteurs de la synthèse protéique (actinomycine D ou cyclohexidine) n'inhibent pas cette expression rapide de Npt2a. Cette première adaptation (augmentation de l'expression du Npt2a en cas de privation de phosphore) repose donc sur des réserves cellulaires pré-existantes en Npt2a. A long terme (4 jours de privation de phosphore), l'expression du Npt2a est inhibée par l'actinomycine D et la cyclohexidine. Cette seconde adaptation repose en revanche sur la modification de l'expression protéique cellulaire. (35)

Des facteurs hormonaux et non-hormonaux modifient et contrôlent la réabsorption tubulaire proximale du phosphore. Pour chacun de ces facteurs, il existe une régulation physiologique axée sur la modification de l'expression du cotransporteur Na-Pi de la bordure en brosse (de type 2a). (48)

Facteurs non-hormonaux

1) Richesse du régime en phosphore

Un régime pauvre en phosphore peut conduire à la réabsorption de presque 100% du phosphore filtré alors qu'un régime riche en phosphore provoque une diminution de la réabsorption du phosphore dans le tubule proximal. La diminution de l'absorption de phosphore au niveau de l'intestin conduit à une diminution de la quantité de phosphore dans le sang ce qui stimule l'augmentation de l'expression du cotransporteur Npt2a et augmente la réabsorption du phosphore de l'urine vers le sang. (70) Ces modifications interviennent indépendamment de la concentration plasmatique en différentes hormones phosphaturiantes (PTH, calcitriol). (48) On soupçonne que le FGF23, molécule récemment découverte ayant un rôle prépondérant dans la régulation du phosphore, est responsable de ces effets (cf. supra).

2) Parathormone (PTH)

La parathormone réduit la réabsorption de phosphore en diminuant le taux maximal de réabsorption tubulaire dans le tubule proximal (endocytose du cotransporteur Npt2a par les lysosomes et leur destruction par les néphrocytes de la bordure en brosse). (70) Au contraire, elle stimule la réabsorption de calcium dans le tubule distal.

La PTH provoque une augmentation de la calcémie et de la phosphaturie.

Le stimulus majeur de la synthèse et la sécrétion de PTH est la baisse de la calcémie. Son inhibiteur majeur est l'augmentation plasmatique de calcium et de la forme active de la vitamine D. En cas de manque de phosphore plasmatique le rein conserve le phosphore et la réponse rénale à l'effet de la PTH est bloquée. (33) (cf. figure 9)

3) Calcitriol

On suppose que le calcitriol augmente/stimule la réabsorption proximale de phosphore mais les effets directs et indirects sont difficiles à établir. *In vivo*, la concentration en calcitriol est étroitement liée aux modifications de la concentration plasmatique en calcium et PTH. Actuellement, on ne sait pas très bien si le calcitriol contrôle directement ou non le cotransporteur des néphrocytes de la bordure en brosse du tubule proximal, alors qu'au niveau du segment proximal du jéjunum, il a été établi que le calcitriol stimule le cotransporteur Na-Pi des entérocytes (cette stimulation serait médiée par une modification de la caractéristique des phospholipides de la membrane de l'entérocyte). (48)

4) FGF-23

L'existence d'hypophosphatémies sévère liées à une excrétion urinaire de phosphate inappropriée non expliquée par une hyperparathyroïdie a fait suspecter l'existence de facteurs phosphaturiants autres que la PTH. (4)

Au début des années 2000, une étude sur le rachitisme hypophosphatémiant chez l'homme a mené les chercheurs à démontrer l'existence d'un tel facteur phosphaturiant : le Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23). (82) D'autres études ont ensuite permis de préciser sa structure, son rôle et son métabolisme, en particulier les études menées sur les pathologies du métabolisme des phosphates (tumeur provoquant de l'ostéomalacie, IRC, désordre minéral d'origine génétique). (4)

Le tableau 2 résume nos connaissances actuelles des maladies génétiques associées directement ou indirectement (*via* ses régulateurs) à FGF23 et Klotho (cf. infra). (4)

Tableau 2 : Maladies génétiques associée à FGF23 et Klotho (4)

	Maladies	Gène impliqué
Hypophosphatémie	Rachitisme hypophosphatémiant	Mutation activant FGF23 Mutations inactivant PHEX, DMP1, ENPP1, Npt2c, Translocation activant Klotho
	Lithiase rénale ou ostéopénie ou hypercalciurie	Mutations inactivant Npt2a, Npt2c, NHERF1
	Maladie de Mac Cune Albright/ Dysplasie osseuse fibreuse	Surexpression de FGF23 et GNAS
	Tumeur provoquant de l'ostéomalacie	Surexpression de FGF23, MEPE, FGF7 et/ou FRP4
	Syndrome du naevus épidermique	FGF-R3
Hyperphosphatémie	Calcinose tumorale familiale	Mutations inactivant FGF23, Klotho et GALNT3

Le FGF 23 est une protéine synthétisée par les cellules osseuses (ostéocytes et ostéoblastes). (4) Par sa structure, ce peptide appartient à la famille des FGF, mais son action physiologique est différente des autres FGF. (62)

Le FGF23 circule dans le plasma sous deux formes : un peptide de 32 kdalton (251 acides aminés (4) qui correspond à la forme intacte et deux peptides résultant du clivage enzymatique de la forme intacte en un site particulier situé entre les acides aminés 176 et 178. Ce clivage libère un peptide aminoterminal et un peptide carboxyterminal. Il semble que seule la forme intacte du peptide ait une activité biologique. En effet, dans le cas de calcinose tumorale familiale, la concentration de FGF23 intact circulant est effondrée alors que celle du peptide de dégradation c-terminal est augmentée. Ces observations renforcent l'hypothèse que l'activité biologique du FGF23 est essentiellement due au peptide intact, même si quelques données publiées suggèrent un effet biologique pour les peptides de clivage. (62)

Au début de son étude, les scientifiques pensaient que FGF23 était clivé par une métalloprotéinase spécifique appelée PHEX (gène régulant les phosphates avec une homologie aux endopeptidases du chromosome X) dont le rôle a été souligné dans le rachitisme hypophosphatémiant. (4) PHEX est exprimé dans les os et les dents mais pas dans le rein. (70) Les expériences *in vitro* n'ont pas confirmé que le FGF23 était un substrat de PHEX. Actuellement les mécanismes reliant les mutations de PHEX et l'augmentation de FGF23 restent obscurs ou spéculatifs. (62)

Il est en revanche bien établi que la glycosylation du FGF23 est importante pour la stabilité de cette protéine. Des mutations qui touchent des sites de glycosylation du FGF23 ou qui affectent l'enzyme GALNT3 qui est responsable de la glycosylation du FGF23 (par exemple en cas de calcinose tumorale familiale : des défauts de glycosylation déstabilisent le FGF23 et le rend inactif) s'accompagnent d'une disparition du FGF23 intact circulant et de l'accumulation de produits de clivages. Cela se traduit par l'existence d'une hyperphosphatémie liée à une réabsorption tubulaire rénale de phosphate trop importante et à un excès d'absorption digestive de phosphate secondaire à une hypercalcitriolémie et des dépôts phosphocalciques dans les tissus mous. (62)

La demi-vie plasmatique du FGF23 est courte comme le suggèrent la diminution et la normalisation rapides de sa concentration après exérèse d'une tumeur sécrétante. (62)

La concentration plasmatique de FGF23 dépend de la phosphatémie, des apports digestifs en phosphate et de la calcitriolémie. (62)

⇒ FGF23 et phosphatémie : plusieurs études ont montré une corrélation forte entre la phosphatémie et la quantité de FGF23 mais aucune étude n'a montré un effet direct de la phosphatémie sur la sécrétion de FGF23 que ce soit chez des patients sains ou chez des patients atteints d'IRC. Étonnamment, la concentration de FGF23 reste inchangée lorsqu'on augmente la phosphatémie par voie parentérale suggérant que l'absorption de phosphate alimentaire et non la phosphatémie serait à l'origine de la stimulation de la sécrétion de FGF23. (22)

⇒ FGF23 et apports digestifs : l'augmentation durant plusieurs jours des apports digestifs en phosphate augmente, chez l'homme, la concentration plasmatique en FGF23. A l'opposé, une restriction des apports en phosphate s'accompagne d'une diminution de la concentration de FGF23 intact. (14) Le mécanisme de sensibilité au phosphate intestinal responsable de cette réponse est inconnu à l'heure actuelle. (22)

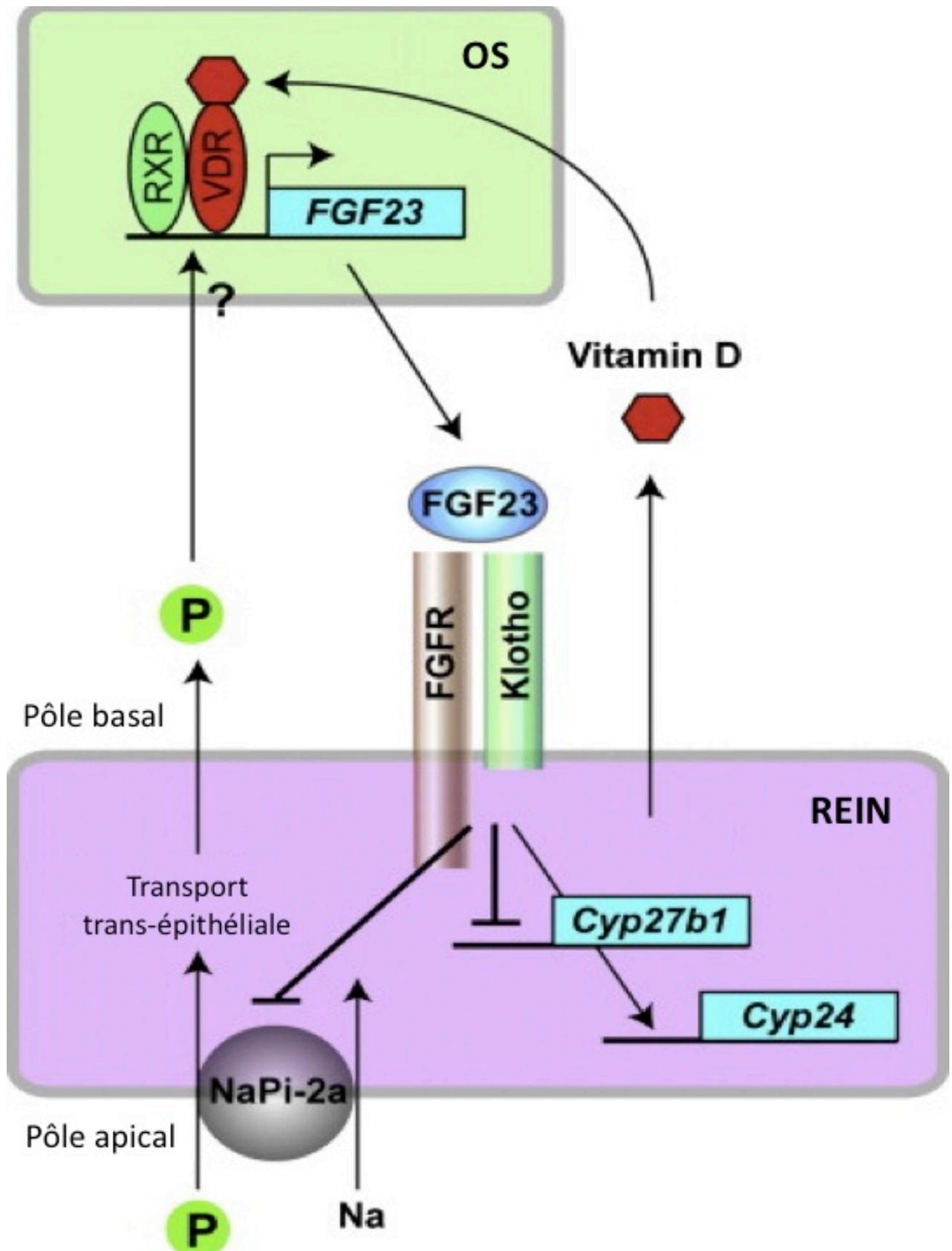
⇒ FGF23 et calcitriolémie : le calcitriol stimule l'expression et/ou la sécrétion de FGF23 dans les ostéocytes fermant la boucle de rétrocontrôle entre le rein, l'os et les glandes parathyroïdes. (22) Il se lie à un récepteur nucléaire à la vitamine D (VDR) et forme un hétérodimère avec le récepteur nucléaire au rétinolide X (RXR). Ce complexe se lie à la région du promoteur de FGF23 et active sa transcription en quelques heures. (45)

Une étude a montré qu'une seule injection de FGF23 suffit à diminuer la phosphatémie même lorsque les souris sont alimentées avec un régime riche en phosphore. Cette donnée est à l'origine de la suspicion d'un mécanisme d'action extra-rénal du FGF23. (74) L'injection de FGF23 induit une diminution de l'absorption digestive de phosphate, chez les animaux, *via* la baisse de la calcitriolémie. (4) Cette action est dose-dépendante et nécessite moins de FGF23 que la quantité nécessaire au développement d'hypophosphatémie. (74) Ce mécanisme a été par la suite clairement identifié (cf. figure 10) : FGF23 exerce un effet différentiel sur les deux enzymes de contrôle du calcitriol. FGF23 inhibe la synthèse de calcitriol *via* l'inhibition de l'expression de Cyp27b1 (gène qui code pour la α -1-hydroxylase, l'enzyme de conversion du 25-hydroxycholecalciférol en calcitriol). En revanche, FGF23 stimule la voie de dégradation du calcitriol *via* la stimulation de l'expression de Cyp24 (gène qui code pour la 24-hydroxylase, l'enzyme qui inactive le calcitriol). (22) Cette action a lieu une heure après l'administration de FGF23 et indépendamment de l'action de la PTH. (74) L'inhibition de la synthèse de calcitriol et la baisse rapide de la calcitriolémie en réponse à l'élévation de la phosphatémie réduit, à terme, l'absorption intestinale de phosphate. (22) En revanche, le mécanisme par lequel le phosphate augmente l'expression de FGF23 dans les os est inconnu pour l'instant. (45)

La cinétique d'évolution du FGF23 implique une rapide réduction du calcitriolémie avant la diminution de la phosphatémie. Cependant, la diminution de la calcitriolémie provoquée par la baisse de FGF23 ne semble pas être suffisante pour provoquer une hypophosphatémie. (74)

Une étude a montré en 2004 que l'hypophosphatémie est observée 9h après l'injection de FGF23. Cette même étude a montré que la quantité d'ARNm du Npt2a diminue également en 9h après l'injection de FGF23. Ces résultats sont à l'origine de l'incrimination du Npt2a dans le mécanisme d'action du FGF23 indépendamment de la PTH : en effet, la PTH exerce aussi une réduction du Npt2a mais cette action a lieu en 2h et la quantité de PTH n'augmente pas après l'administration de FGF23. De plus, chez les animaux parathyroïdectomisés, l'action du FGF23 sur le Npt2a est conservée. (74)

Figure 10 : Axe endocrine entre l'os et le rein impliquant FGF23 et Klotho. (45)



L'affinité du FGF23 pour les différents récepteurs des FGF (FGFR) est faible suggérant qu'un cofacteur pourrait être nécessaire pour faciliter la liaison FGF23-FGFR. (62)

L'analyse de différents phénotypes (cf. tableau 3) a notamment montré qu'*in vivo* FGF23 nécessite la protéine Klotho pour catalyser la transduction du message lorsque FGF23 se lie à son récepteur. Klotho est une protéine transmembranaire de 1014 acides aminés (poids moléculaire : 130 kDa) avec un long domaine aminoterminal extracellulaire et un domaine carboxyterminal intracellulaire très court. Elle est principalement exprimée dans le rein et les parathyroïdes. D'autre part, et en bien moindre quantité, cette protéine existe également sous forme soluble dans les liquides biologiques. (4) Un peu plus loin, nous aborderons plus en détail le rôle biologique de cette protéine.

Différents phénotypes ont permis d'élucider les actions biologiques de FGF23 et de Klotho.

Le tableau suivant (cf. tableau 3) fait une synthèse des ces phénotypes. Il fait ressortir les similitudes retrouvées entre les modèles animaux délétés en FGF23 et ceux délétés en Klotho. Ces similitudes sont à l'origine des théories liant étroitement Klotho et FGF23 dans l'explication de leurs actions biologiques. (4)

Remarque 1 : le rachitisme autosomique dominant est consécutif à une mutation au niveau du site de clivage du FGF23, le rendant résistant à la dégradation enzymatique, ce qui augmente sa concentration sanguine, alors que le rachitisme hypophosphatémique est lié au chromosome X (dans ce cas le mécanisme de surproduction du FGF23 n'est pas bien compris). (62)

Remarque 2 : la dentin matrix protein 1 (DMP1) est à la fois un facteur transcriptionnel et un peptide sécrété qui joue un rôle important dans la différenciation des ostéoblastes. Ce facteur augmente la synthèse de FGF23 par un mécanisme inconnu. (62)

Remarque 3 : la fibrodysplasie osseuse de Mc Cune Albright est due à une mutation postzygotique d'une petite protéine G aboutissant à des anomalies de prolifération des cellules osseuses dont certaines synthétisent du FGF23 de façon non régulée. (62)

Tableau 3 : Phénotypes ayant permis d'établir le rôle biologique de FGF23 et Klotho. (4,62)

	Souris délétée pour FGF23	Souris surexprimant FGF23	Souris surexprimant Klotho	Souris déficiente pour Klotho
Phénotype	<ul style="list-style-type: none"> • Vieillessement accéléré (baisse de la masse musculaire, perte de poids, hypogonadisme, emphysème pulmonaire, atrophie cutanée) • Retard de croissance • Diminution de la densité osseuse • Calcification ectopique et vasculaire • Anomalies biochimiques : <ul style="list-style-type: none"> ⇒ hyperphosphatémie ⇒ hypercalcémie ⇒ hypercalcitriolémie ⇒ baisse de la concentration de PTH plasmatique 	<ul style="list-style-type: none"> • Déminéralisation osseuse • Douleurs osseuses et musculaires • Asthénie • Anomalie biochimique : <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Hypo-phosphatémie ⇒ Hyper-phosphaturie ⇒ Calcitriolémie inadaptée (normale ou basse) ⇒ PTH normale, parfois élevée ⇒ Calciurie normale ou basse 	<p>Espérance de vie augmentée (ce qui vaut à cette protéine le qualificatif d'anti-vieillessement)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Répression de la voie de signalisation de l'IGF et de l'insuline • Réduction de l'expression de marqueurs du stress oxydatif <p>Anomalies phosphocalciques : en attente de publication</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Longévité réduite • Infertilité. • Atrophie cutanée • Diminution de la densité osseuse • Calcifications ectopiques • Anomalie biochimique : <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Hyper-phosphatémie ⇒ Hyper-calcémie ⇒ Hyper-calcitriolémie ⇒ FGF23 plasmatique élevé
Pathologie associée	Calcinose tumorale familiale	<ul style="list-style-type: none"> • Rachitisme hypo-phosphatémique • Rachitisme autosomique dominant • Tumeur ostéomalaciante • Mutation de DMP1 • Fibrodysplasies osseuses de McCune Albright 		

La surexpression de FGF23 dans différents modèles animaux entraîne de façon constante une hypophosphatémie due à une augmentation des pertes urinaires en phosphate témoignant d'un défaut de réabsorption tubulaire touchant spécifiquement le phosphate. Cette fuite urinaire de phosphate s'explique par la diminution de l'expression de l'ARN messager et des cotransporteurs rénaux Npt2a et Npt2c. (62)

Dans les glandes parathyroïdes, le FGF23 inhibe l'expression et la production de PTH dans les cellules qui expriment Klotho. A l'inverse de ce qui se passe dans le rein, le FGF23 active l'expression de la 1α hydroxylase ce qui aboutit à une augmentation locale de calcitriol et provoque une baisse de la production de PTH (62) et, à terme, provoque une diminution de l'absorption intestinale et de la résorption osseuse de phosphate. (22)

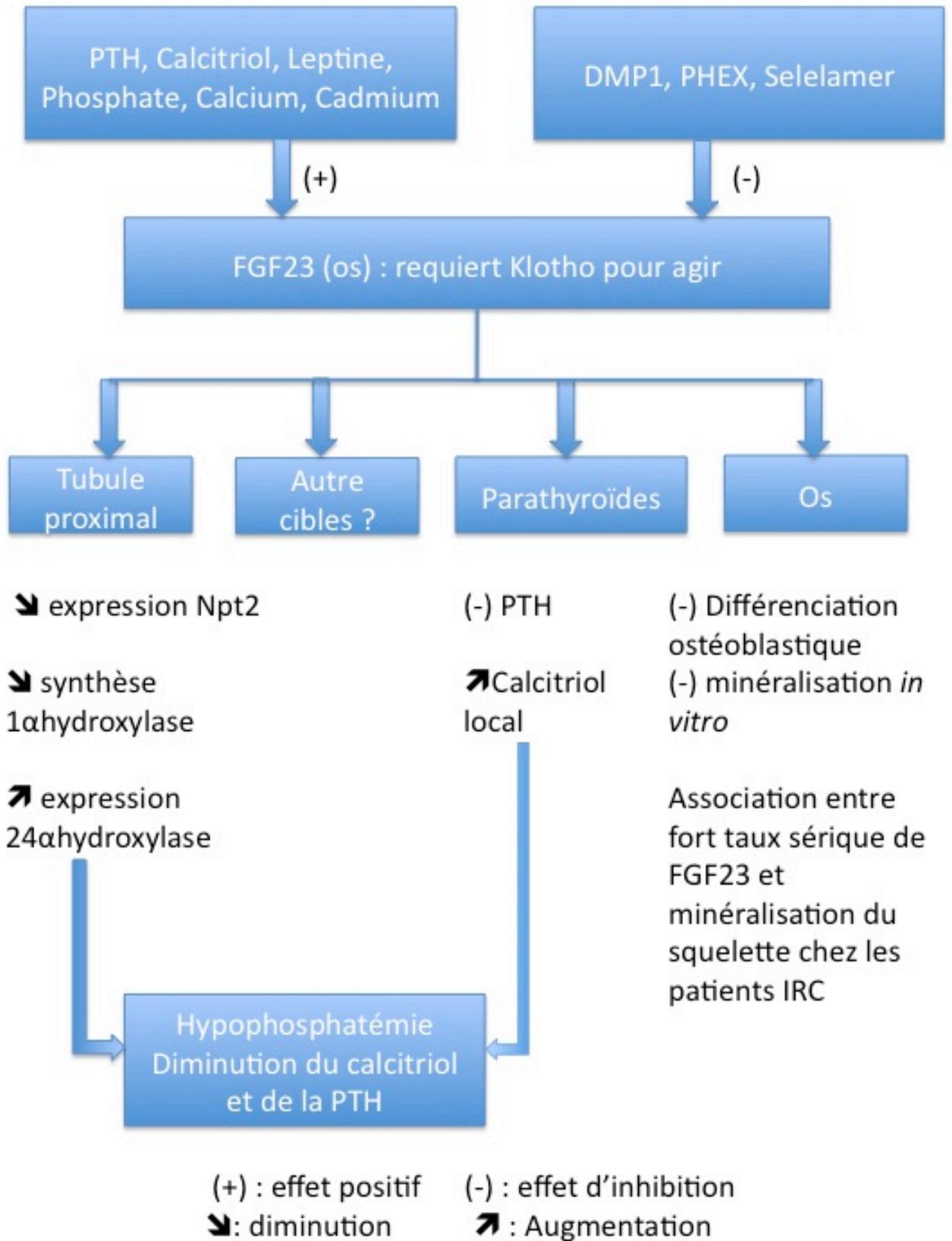
La possibilité d'un effet direct du FGF23 sur la minéralisation osseuse est encore controversée. (62)

Le Tableau 4 synthétise les activités biologiques et les effets connus à l'heure actuelle de FGF23.

Tableau 4 : Fonction physiologiques supposée de FGF23. (22)

Organe cible	Activité	Effet
Rein	↓ expression de Npt2a et Npt2c	Inhibition de la réabsorption de phosphate
	↓ synthèse de 1α hydroxylase	↓ calcitriol
	↑ synthèse de 24-hydroxylase	↓ calcitriol
Glandes parathyroïdes	↑ synthèse de PTH	Modifie l'homéostasie phosphocalcique
Autres tissus	Action sur les vaisseaux sanguins	Effet encore inconnu

Figure 11 : Synthèse des rôles et de la régulation de FGF23 chez l'homme (4)



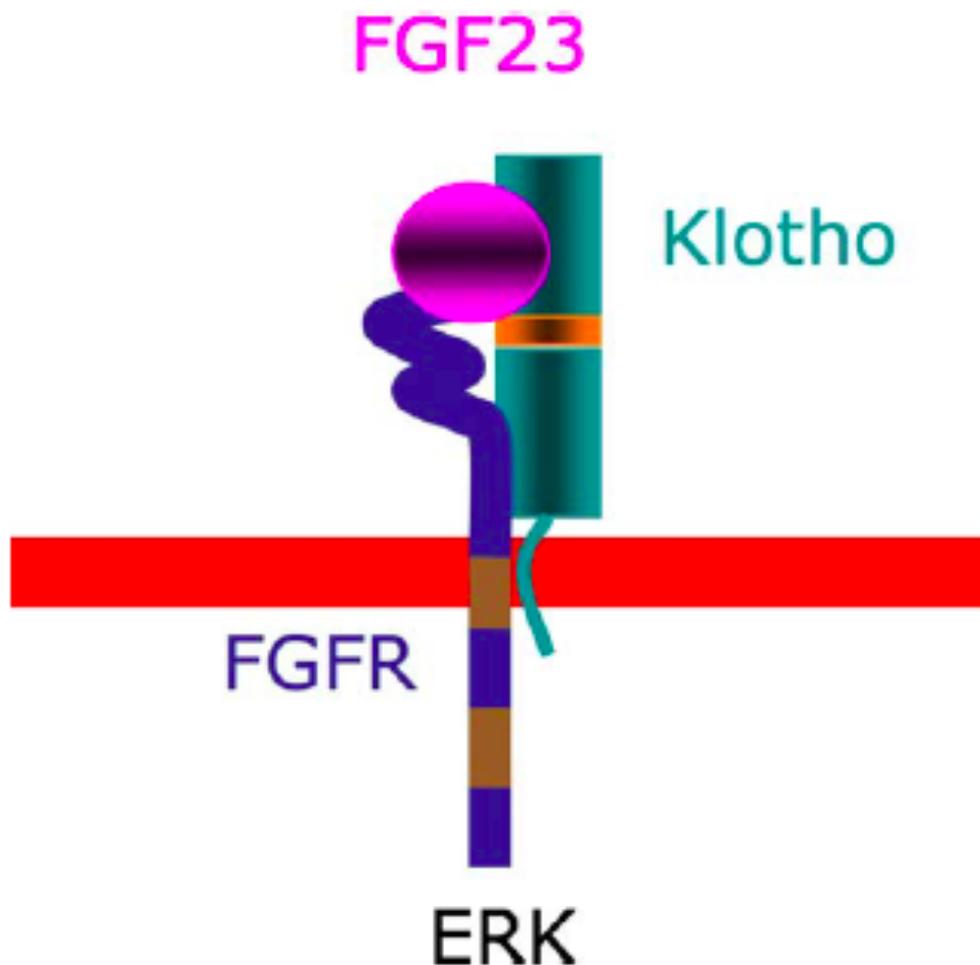
5) Klotho

Klotho est exprimée dans un nombre restreint d'organes : le rein, le cerveau, la glande pituitaire, la glande parathyroïde, les ovaires, les testicules, les muscles, le duodénum et le pancréas. (62)

La forme transmembranaire de Klotho se lie au FGF23 (cf. figure 12).

L'injection d'anticorps antiklotho chez la souris abolit cette interaction et reproduit le phénotype de souris Klotho $-/-$ et FGF23 $-/-$. La liaison de Klotho au FGF23 augmente l'affinité de ce dernier pour les FGFR, ce qui active la phosphorylation du complexe ERK1/2. (62)

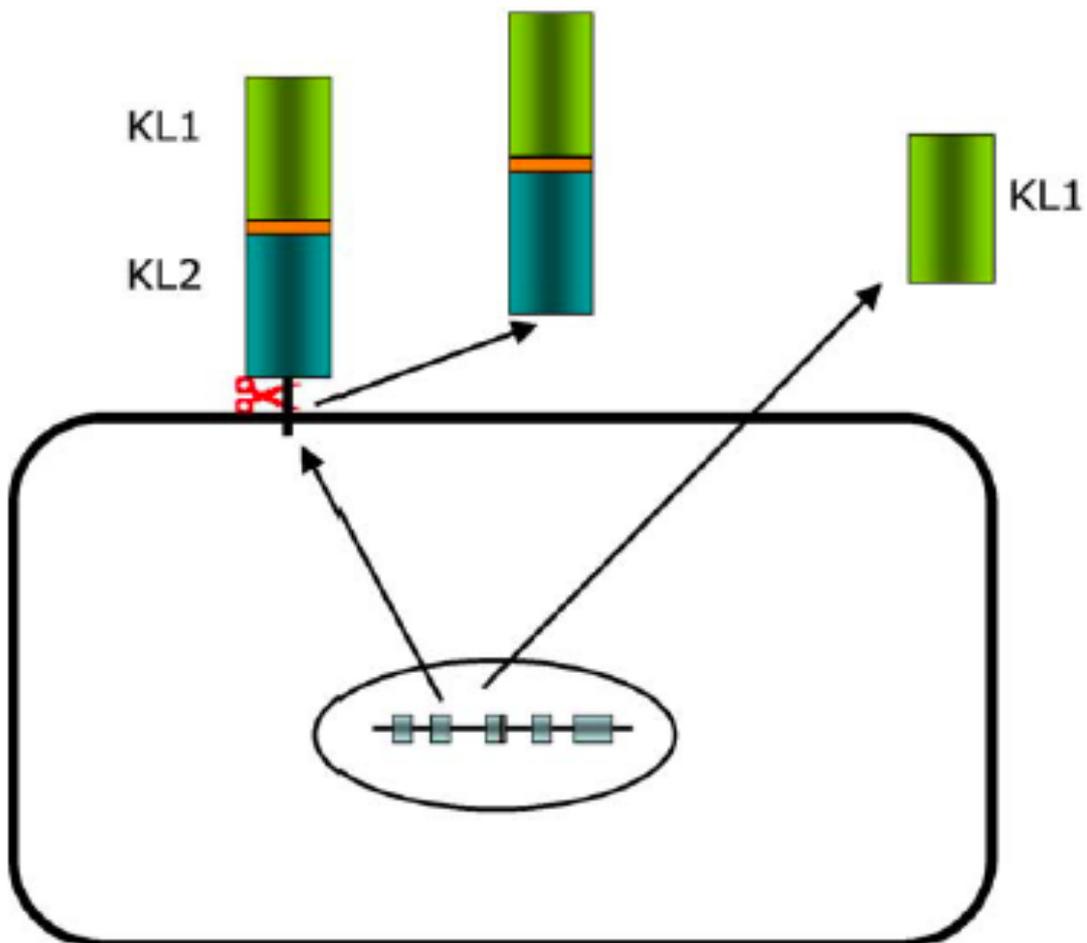
Figure 12 : Intéraction entre Klotho, le récepteur du FGF et le FGF23 à la surface cellulaire



Le domaine extracellulaire de Klotho est composé de deux régions homologues KL1 et KL2. Klotho est exprimé à la surface de cellules mais est également présent dans le plasma sous deux formes (cf. figure 13) :

- ⇒ une qui contient les domaines KL1 et KL2 et qui provient probablement du clivage de la forme membranaire
- ⇒ l'autre qui est une protéine de 549 acides aminés qui ne contient que le domaine KL1 et qui provient d'un épissage différentiel de l'exon 3 aboutissant à un peptide directement sécrété.

Figure 13 : Différentes formes de la protéine Klotho



La fonction de la forme soluble de Klotho est inconnue. Cependant, en l'état actuel de nos connaissances, il est difficile de concevoir que la liaison de Klotho circulant et du FGF23 permette l'interaction avec des FGFR, car, dans cette hypothèse, toutes les cellules qui expriment un FGFR deviendraient potentiellement sensibles au FGF23. (62)

Dans le rein, Klotho (et FGFR) est majoritairement exprimé dans les tubules distaux, lieu de liaison et de signalisation de FGF23, alors que l'effet biologique de ce complexe a lieu dans les tubules proximaux, lieu de la réabsorption rénale de phosphore. (22) On ignore actuellement le mécanisme par lequel le signal, initié dans les tubules distaux, se propage aux tubules proximaux pour exercer son action biologique. (62) Deux hypothèses font l'objet de recherche :

- la faible quantité de Klotho présent dans le tubule proximal serait suffisante pour catalyser l'action du FGF23 présent dans cette zone, ce qui laisserait penser que Klotho aurait une autre fonction dans les tubules distaux ;
- FGF23 agirait directement sur les tubules distaux et déclencherait un signal paracrine inconnu qui aurait pour cible les cellules des tubules proximaux. (22)

D'autre part, Klotho exerce son propre rôle dans le métabolisme phosphocalcique : il est capable d'agir comme une enzyme en modifiant la glycosylation du TRPV5 dans le tubule distal, évitant ainsi l'internalisation et l'inactivation du canal calcique ce qui, à terme, augmente la réabsorption du calcium. (4)

Une étude menée sur des rats parathyroïdectomisés a montré que l'expression de Klotho dans le rein était diminuée chez ces animaux et restaurée avec l'administration de PTH.

En cas d'hypoparathormonémie, l'expression de Klotho est diminuée dans le rein ce qui rend le tubule rénal réfractaire à l'action du FGF23 et limite l'excrétion urinaire des phosphates. (22)

De plus, Klotho peut réguler directement la synthèse de PTH : lorsque la concentration de calcium intracellulaire dans les cellules des parathyroïdes diminue, l'expression locale de Klotho augmente provoquant ainsi une augmentation de l'activité de la pompe Na-K-ATPase, la synthèse de PTH et à terme une correction de l'hypocalcémie. (4)

La régulation de la PTH par l'axe FGF23/Klotho est l'exemple d'un réseau complexe d'action réciproque, de rétrocontrôle et même d'action apparemment contradictoire de mêmes molécules.

D'une part, FGF23 inhibe l'expression et la sécrétion de PTH dans les cellules des parathyroïdes grâce à Klotho comme cofacteur. (22) D'autre part, Klotho augmente la sécrétion de PTH lorsque la calcémie baisse.

Enfin, les études de Klotho laisse entrevoir des fonctions biologiques plus larges que la simple régulation du métabolisme phosphocalcique (cf. tableau 5). Klotho régule par exemple (de façon similaire à la régulation du canal calcique) le canal potassique ROMK1 (stimulation de l'excrétion urinaire du potassium). (4)

Tableau 5 : Fonction de Klotho autres que celles liées à FGF23. (22)

Organe cible	Activité	Effet
Rein	Inactivation de Npt2a et Npt2c	Hypophosphatémie
	Activation de TRPV5 et TRPV6	Favorise la réabsorption du calcium
	Activation de ROMK1	Favorise l'excrétion urinaire de potassium
	↑ activité de Na-K-ATPase	Régulation de l'homéostasie du calcium
Glandes parathyroïdes	↑ activité de Na-K-ATPase	↑ sécrétion de PTH
Plexus choroïde	↑ activité de Na-K-ATPase	Régulation de l'homéostasie du calcium
Effet systémique	↓ Npt3	Protection contre les calcifications vasculaires
	Inhibition de la voie de signalisation Insuline/IGF1	↑ résistance à l'insuline. Effet antiviellissement
	Suppression de l'activité biologique de Wnt	Effet antiviellissement
	↑ production NO par les cellules endothéliales	Protection contre les dysfonctions endothéliales

Les découvertes de FGF23 et de Klotho ont modifié nos connaissances du métabolisme phosphocalcique. Aujourd'hui, le complexe FGF23/Klotho est reconnu comme la clé de la régulation de l'homéostasie du phosphate, agissant indépendamment des deux autres hormones classiques : la PTH et le calcitriol, mais régulant leur synthèse. (22) Bien que le mécanisme d'action exact et les cellules cibles de FGF23 nécessitent encore quelques études, en 2011, Klotho s'est révélée être une molécule aux actions systémiques nombreuses et variées. Toutes ces découvertes récentes ont permis une nouvelle approche diagnostique et ont ouvert des possibilités thérapeutiques en cas d'anomalie phosphocalcique notamment pour les animaux souffrant d'IRC (cf. III, le diagnostic, le pronostic et le traitement de l'IRC sont actuellement les applications cliniques les plus importantes issue des recherches sur FGF23 et Klotho. (4,22)

De plus, les scientifiques s'interrogent aujourd'hui sur la toxicité du phosphate dans le syndrome de vieillissement prématuré provoqué par un dérèglement de l'axe endocrine entre l'os, le rein et la glande parathyroïde. (22)

Une étude récente chez le rat, sur lequel on a retiré les glandes parathyroïdes, a montré qu'en l'absence de PTH la concentration de FGF23 était significativement réduite et qu'elle n'augmentait pas même lorsque la phosphatémie s'élève. Cet effet est réversible avec la restauration de la concentration de PTH.

Les auteurs ont conclu que la PTH était nécessaire à la sécrétion de FGF23 et que dans un contexte d'hypoparathyroïdie, l'élévation de la phosphatémie n'est pas suffisante par rapport au manque de PTH pour augmenter la sécrétion de FGF23

Facteurs hormonaux

1) Insuline

L'insuline stimule le cotransporteur Na-Pi de la bordure en brosse du tubule proximal et s'oppose à l'action phosphaturique de la PTH. (48)

2) Hormones de croissance (GH, IGF-I, EGF, TGF)

Au moins en partie médiée par l'insulin-like growth factor I (IGF-I), produit localement par le rein, l'hormone de croissance stimule le cotransporteur Na-Pi du tubule proximal. Les récepteurs à l'hormone de croissance ont été mis en évidence sur la membrane baso-latérale des néphrocytes du tubule proximal et activent la voie de la phospholipase C, tandis que les récepteurs à l'IGF-I activent la tyrosine kinase.

L'Epidermal growth factor (EGF) stimule la réabsorption du phosphore. Cet effet est indépendant de l'AMPc et implique certainement la tyrosine kinase et/ou la phospholipase C.

Le TGF- α diminue l'activité du cotransporteur Na-Pi. Cet effet est également indépendant de l'AMPc et son mécanisme d'action semble être similaire à celui de l'EGF et partageant le même récepteur. (48)

3) Hormone thyroïdienne

L'hormone thyroïdienne stimule la réabsorption *via* l'augmentation spécifique du cotransporteur Na-Pi de la bordure en brosse dépendant de la synthèse protéique. (48)

4) Calcitonine

La calcitonine réduit le cotransporteur Na-Pi indépendamment de l'action de la PTH et de l'AMPc. Cet effet est sans doute médié par l'augmentation intracellulaire de calcium. (48)

5) Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes augmentent l'excrétion des phosphates en inhibant le cotransporteur Na-Pi. Cet effet a lieu indépendamment de l'augmentation de la concentration en PTH.

L'augmentation de la concentration en glucocorticoïdes plasmatique en cas d'acidose métabolique chronique est responsable de la phosphaturie observée. (48)

6) Facteur natriurétique atrial (FAN)

Le facteur natriurétique atrial inhibe également le cotransporteur Na-Pi. Mais son effet direct est remis en question car aucun récepteur au FAN n'a été trouvé sur les néphrocytes du tubule proximal. En revanche, son action pourrait être médiée par une production de dopamine rénale. (48)

7) PTH-related peptide

Le PTH-related peptide produit par les tumeurs provoque une phosphaturie. Le mécanisme mis en jeu est identique à celui de la PTH. (48)

8) Phosphatonines

Les études sur les patients souffrant de tumeurs provoquant de l'ostéomalacie associé à de l'hypophosphatémie et une perte rénale en phosphore ont conduit les scientifiques à émettre l'hypothèse qu'il existe un autre facteur de contrôle de la concentration en phosphore sanguin et du contrôle rénal. Ce facteur n'ayant pas encore été identifié, il a été nommé phosphatonine et est supposé inhiber la réabsorption tubulaire du phosphore indépendamment de la concentration cellulaire en AMPc. Sa nature est certainement protéique d'un poids moléculaire compris entre 8 000 et 25 000 Da. (48)

9) Glucagon

L'administration de glucagon augmente l'excrétion rénale du phosphore. Cet effet est sans doute indirect et médié par une augmentation de la concentration plasmatique en AMPc délivré par le foie. (48)

Le tableau 6 synthétise l'action des différentes molécules listées ci-dessus sur la réabsorption rénale de phosphore.

Tableau 6 : Facteurs affectant la réabsorption rénale du phosphore (35)

Facteurs diminuant la réabsorption rénale	Facteurs augmentant la réabsorption rénale
Volume filtré par le rein Quantité de phosphate filtrée Glucocorticoïdes Hypercalcémie chronique Acidose métabolique chronique Alcalose métabolique aiguë Acidose respiratoire PTH Vitamine D Calcitonine FGF-23 Dopamine Diurétiques (mannitol, diurétiques de l'anse, thiazines, acétazolamide) Glucose (diurèse osmotique)	Alcalose respiratoire Alcalose métabolique chronique Hormone thyroïdienne Insuline GH Restriction de phosphore Hypercalcémie aiguë

b. Accrétion/résorption osseuse

La parathormone (PTH) et le calcitriol contrôlent les flux de phosphore au niveau des os. La PTH augmente la réabsorption de phosphore (et de calcium) par les os. (70)

Le squelette a une fonction de réserve pour le phosphore et l'organisme le mobilise lors des états d'hypophosphatémie. (33)

c. Absorption/excrétion intestinale

Chez l'homme, le régime alimentaire journalier apporte environ 700 à 1600 mg de phosphore. Les recommandations journalières pour les chiens varient en fonction de la race et de l'âge. Les cendres contenues dans les aliments industriels pour carnivores domestiques contiennent en général 0,8 à 1,6 % de phosphore avec un rapport entre le calcium et le phosphore de 1 à 1,2/2. (70)

En cas de ration ménagère, les aliments riches en phosphore sont la viande rouge, la volaille, le poisson, les œufs, les produits laitiers et certains légumes. (33)

L'absorption de phosphore a lieu dans le duodénum et le jéjunum sous le contrôle de la vitamine D. 10 % du phosphore alimentaire est directement excrété par le tractus digestif. (70)

La parathormone (PTH) et le calcitriol contrôlent les flux de phosphore au niveau du tractus digestif. La PTH augmente l'absorption intestinale de phosphore.

L'absorption intestinale est inhibée par les glucocorticoïdes, les régimes riches en magnésium et l'hypothyroïdisme.

La baisse de la synthèse de vitamine D ou la résistance à la vitamine D peut aboutir à la diminution de l'absorption intestinale de phosphore. (70)

Environ 80% du phosphore alimentaire est absorbé faisant intervenir la diffusion passive et le transport actif *via* le cotransporteur sodium-phosphate. L'absorption a lieu dans l'intestin grêle, en premier lieu dans le duodénum selon (8) et le milieu du jéjunum. (33)

La diminution d'absorption intestinale a lieu en cas de déficience en vitamine D, en cas de syndrome de malabsorption (ex : steatorrhée, pancréatite, lymphangiectasie) et en cas de régime pauvre en phosphore. De plus, les substances contenant du fer, de l'aluminium ou des acides gras insaturés interfèrent avec l'absorption de phosphore (substance chélatrice de phosphore).

L'absorption intestinale de phosphore est stimulée par la forme active de vitamine D (produite par les cellules épithéliales du tubule contourné proximal du rein).

La vitamine D stimule aussi la résorption osseuse et joue certainement une faible contribution dans la réabsorption rénale. La production de vitamine D est augmentée par la PTH et par un régime pauvre en phosphore et/ou l'hypophosphatémie. Cette synthèse de vitamine D rénale est aussi stimulée par l'hormone de croissance (au cours de la croissance), les œstrogènes (au cours de la gestation) et la prolactine (au cours de la lactation). La synthèse de vitamine D est inhibée par l'hyperphosphatémie, l'hypercalcémie et les maladies rénales caractérisées par une perte de la masse tubulaire rénale. (33)

6) Conclusion partielle

L'homéostasie du phosphore fait intervenir un système de régulation très complexe et intimement lié à l'homéostasie du calcium.

Les trois facteurs majeurs de la régulation du phosphore sont la PTH, le FGF 23 et le calcitriol. Les deux premiers ont des effets hypophosphatémiant en agissant sur la diminution de réabsorption du phosphore dans les tubules rénaux. Le troisième exerce un effet hyperphosphatémiant *via* l'augmentation directe de l'absorption intestinale de phosphore et l'inhibition de la synthèse de PTH. (4)

Nous allons maintenant étudier les causes et les conséquences des dysphosphatémies.