

UNIVERSITE PARIS DIDEROT – PARIS 7

FACULTE DE MEDECINE

Année 2009

N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

DA SILVA Patrick, François

Né le 17 juillet 1976 à SOISY-SOUS-MONTMORENCY

Présentée et soutenue publiquement le : _____

**FGF23 : UNE NOUVELLE HORMONE
REGULATRICE DU PHOSPHATE.
ETUDE DANS L'INSUFFISANCE RENALE
CHRONIQUE.**

Président : Professeur Jean-Charles DEYBACH
Directeur : Docteur Dominique PRIE

RESIDENT

J'adresse mes remerciements :

A Monsieur le Professeur Jean-Charles DEYBACH qui m'a fait l'honneur de présider ma thèse,

A Monsieur le Docteur Dominique PRIE pour sa patience, sa confiance et ses précieux conseils pour la réalisation de ce travail,

Aux médecins qui ont accepté d'être membres de mon jury de thèse.

Que tous soient assurés de ma gratitude et de ma respectueuse considération pour l'attention qu'ils ont apportée à mon travail.

Je tiens à remercier tout particulièrement

mes parents

et ma sœur

à qui je dédie ce travail.

Merci à Vanessa pour sa présence et son aide précieuse.

Merci à Délia, Philippe, Fabien et Jean-Paul pour leur infini patience.

Merci à tous ceux qui m'ont accompagné tout au long de ces années de formation,

A tous ceux que j'ai croisés et qui m'ont permis de grandir dans ce métier.

Tables des Matières

1. INTRODUCTION	6
1.1. La distribution du phosphate dans l'organisme :	7
1.2. Le bilan du phosphate :	8
1.2.1. Bilan digestif :	8
1.2.2. Bilan rénal :	11
1.2.2.1. Les cotransporteurs du phosphate :	12
1.3. Les facteurs de la régulation hormonale du phosphate :	16
1.3.1. La parathormone :	16
1.3.1.1. Structure et synthèse :	16
1.3.1.2. Régulation et actions biologiques :	16
1.3.2. Les phosphatonines :	17
1.3.2.1. Le FGF 23 :	17
1.3.2.1.1. Les anticorps anti-FGF 23 :	20
1.3.2.1.2. Klotho :	20
1.3.3. Le calcitriol :	24
1.3.3.1. Synthèse :	24
1.3.3.2. Régulation :	25
1.3.3.3. Actions biologiques :	25
1.3.4. Facteurs Phosphaturiants :	26
1.3.5. Autres facteurs :	27
1.4. Le FGF 23 en situation clinique :	28
1.5. Le FGF 23 dans l'insuffisance rénale chronique :	31
2. MATERIELS ET METHODES :	32
2.1. Recueil des données :	32
2.2. Dosage du FGF 23 :	32
2.3. Dosage du phosphate :	33
2.4. Analyses statistiques :	34
2.4.1. Régression linéaire :	34
2.4.2. Le test Student :	34
3. RESULTATS :	35
3.1. Description de la population globale :	35
3.1.1. Répartition de la population en fonction de l'âge et du sexe :	35
3.1.2. Répartition de la population en fonction des différents facteurs dosés :	36

3.2. Groupe des insuffisants rénaux :	45
3.2.1. Description du groupe des insuffisants rénaux :	45
3.2.2. Analyses statistiques :	50
4. DISCUSSION :	54
4.1. Analyse des résultats :	54
4.2. Conséquences rénales :	56
4.3. Conséquences cardio-vasculaires :	58
4.4. Hémodialyse :	59
5. CONCLUSION :	62
BIBLIOGRAPHIE	65

Figures et illustrations :

Figure 1 : Teneur en phosphate dans différents produits alimentaires	8
Figure 2 : Echanges du phosphate dans l'organisme pour un adulte sain de 70 Kilos	10
Figure 3 : Structure du cotransporteur Npt2a	13
Figure 4 : Mécanismes de la réabsorption rénale du phosphate	15
Figure 5 : Structure de FGF 23 et son clivage	18
Figure 6 : Structure de Klotho	20
Figure 7 : Régulation et actions du FGF 23	23

1. INTRODUCTION :

Le phosphate est essentiel à la stabilité des os du squelette, au métabolisme énergétique de toutes les cellules, notamment pendant la croissance, à la synthèse de l'ADN et aux cascades de signalisations intracellulaires.

Pendant la période de croissance, l'organisme a besoin de quantités importantes de phosphate. On constate d'ailleurs une augmentation de la phosphatémie pendant cette période.

Il n'est donc pas étonnant qu'un grand nombre de facteurs influencent le métabolisme, l'absorption et l'élimination du phosphate, certains connus et d'autres découverts plus récemment. Le rein tient notamment une fonction primordiale dans l'homéostasie du phosphate.

Son implication dans différentes pathologies relève l'importance du phosphate au sein de l'organisme. Son augmentation chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique est un problème clinique sérieux dont les conséquences sont l'hyperparathyroïdie secondaire, l'ostéomalacie par libération de calcium et de phosphate osseux ainsi que la précipitation de phosphate et de calcium dans les tissus, accompagnée de calcifications et d'artériosclérose.

L'artériosclérose en particulier élève le risque de morbi-mortalité chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique.

Nous allons nous efforcer de décrire les différents acteurs de l'homéostasie du phosphate, notamment ceux découverts récemment appelés phosphatonines. Nous les étudierons ensuite dans l'insuffisance rénale chronique afin d'essayer de comprendre leur implication dans cette pathologie et surtout dans ses complications.

1.1. La distribution du phosphate dans l'organisme :

La quantité de phosphate représente 1% du poids du corps. Il est réparti pour 90% dans le squelette sous forme d'hydroxyapatite. Il constitue la partie minérale de l'os avec le calcium. Pour 9% il est présent dans les tissus mous et pour 1% dans le secteur extracellulaire.

- Dans les cellules, le phosphate est sous forme inorganique (non lié à du carbone) et sous forme organique (lié à du carbone).

- Dans le plasma, il y a 3 à 4,5 mmoles par litre (mmol/L) de phosphate total. Il circule sous 2 formes, organique et inorganique. La partie inorganique, libre, étant la variable régulée. Elle suit un rythme circadien dont le nadir est situé le matin. Elle varie de 0,80 à 1,45 mmol/L. Ces variations sont dues à des transferts entre les compartiments extra- et intracellulaire. Ils sont influencés par l'apport alimentaire d'hydrates de carbone et la sécrétion d'insuline qui stimule la formation de composants phosphorylés.

20% du phosphate plasmatique est lié aux protéines mais du fait de l'équilibre de Donan, on peut considérer que la concentration de phosphate inorganique est identique dans le filtrat glomérulaire et l'eau plasmatique.

Le phosphate n'est pas cloisonné et est échangé entre différents secteurs. Sur 24 heures, il n'y a pas de mouvements nets entre le phosphate extracellulaire et l'os ou les tissus mous. Lors du jeûne, il y a une mobilisation du phosphate cellulaire vers le plasma et de l'os vers le plasma à un moindre degré. Au pH physiologique, le phosphate inorganique existe sous deux formes dans un rapport $\text{HPO}_4^-/\text{H}_2\text{PO}_4$ de 4/1.^{4,12,39}

1.2. Le bilan du phosphate :

1.2.1. Le bilan digestif :

Les apports alimentaires sont un élément essentiel de la régulation du phosphate.

Ils varient entre 800 et 2000 mg/24h. Le phosphate est retrouvé dans de nombreux aliments.

Alimentation	Phosphate en mg pour 100g
Viandes	360
Fromage	83
Œufs	200 dans un œuf
Chocolat	400
Fruits	60
Légumes verts	150
Légumes secs	100
Pain complet	90
Lait entier-Yaourt	720

Figure 1 : Teneur en phosphate dans différents produits alimentaires.

L'absorption intestinale nette de phosphate est de 65% chez un individu normal. Elle s'effectue dans le duodénum et le jéjunum. Elle résulte de la différence entre le phosphate ingéré et le phosphate excrété dans les fèces.

Elle est constituée de deux composantes : passive non saturable et active saturable. La composante passive étant prédominante.

- Flux passif :

C'est le flux prédominant quand les apports sont normaux ou augmentés. Il existe une relation linéaire entre les apports et l'absorption intestinale. Elle dépend de la concentration luminale moyenne de phosphate dans l'intestin.

- Flux actif :

Il apparaît surtout quand les apports sont réduits. Il dépend du métabolisme rénal de la vitamine D. La production rénale de phosphate est stimulée par la baisse de la concentration de phosphate plasmatique. Quand les apports diminuent, entraînant une hypophosphatémie, il y a une augmentation de la production de la $1,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$. Celle-ci augmente alors l'absorption intestinale de phosphate en stimulant l'expression du cotransporteur sodium-phosphate (Na-Pi) de type 2b (Npt2b) au niveau apical.^{8,14,53} Cela entraîne en quelques heures une disparition du phosphate de l'urine. La phosphatémie et la charge filtrée ont à peine diminué.⁸

Au contraire, quand les apports augmentent, cela entraîne une augmentation rapide de la phosphaturie. Ceci est dû à une adaptation rapide de l'expression du cotransporteur NPT2a.^{12,32,42}

A noter que des apports importants de calcium diminuent l'absorption intestinale de phosphate en formant des complexes phosphocalciques peu absorbables.

Il existe un flux de sécrétion digestive retrouvé dans les fèces (phosphate endogène fécal). Il représente la partie du phosphate contenue dans les sécrétions digestives et qui n'a pas été réabsorbée par l'intestin.

- Les 35% qui ne sont pas absorbés dans le tube digestif sont éliminés dans les selles.

Le reste des sorties se fait par excrétion rénale. Celle-ci est égale à l'absorption nette intestinale car le transfert net de phosphate entre le liquide extracellulaire et l'os ou les cellules est nul sur 24 heures chez l'adulte.

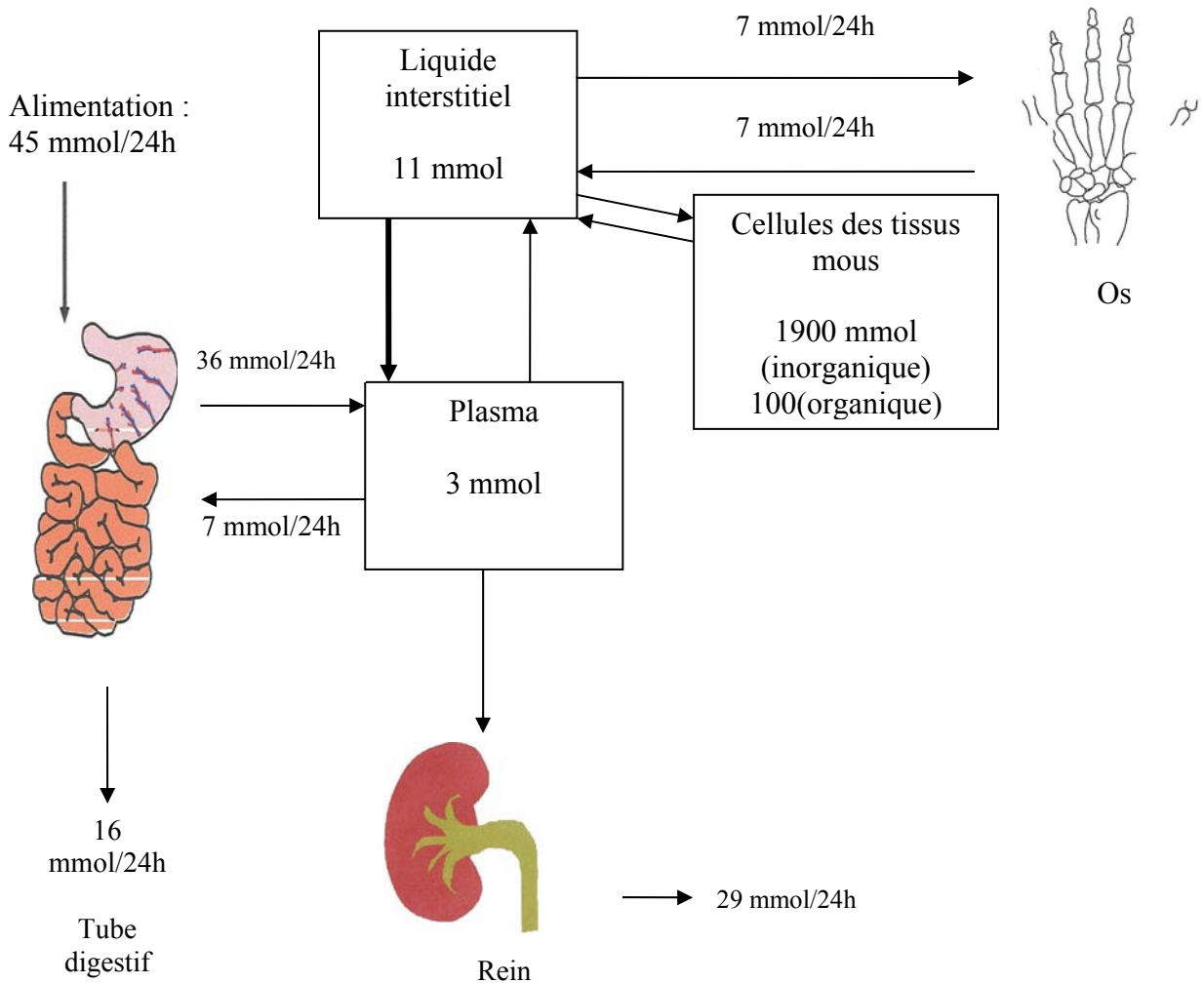


Figure 2 : Echanges du phosphate dans l'organisme pour un adulte sain de 70 Kilos.

1.2.2. Le bilan rénal :

Le débit de phosphate filtré est donc le produit de la concentration plasmatique par le débit de filtration glomérulaire (DFG) soit 180 mmol/24heures. 10 à 20% du phosphate sont éliminés dans les urines pour un apport normal. Donc, 80 à 90% du phosphate filtré sont réabsorbés au niveau rénal.¹²

La réabsorption est caractérisée par l'existence d'une réabsorption maximale ou T_{mPi} du phosphate (T_{mPi}). Les valeurs de T_{mPi} varient d'un individu à l'autre ainsi que les valeurs du DFG de sorte que le rapport T_{mPi}/DFG reflète au mieux la capacité de réabsorption tubulaire maximale du phosphate indépendamment des variables telles que la phosphatémie et le DFG.

La concentration plasmatique du phosphate à jeun est très proche de la valeur correspondant au rapport T_{mPi}/DFG . Cela montre clairement que le T_{mPi}/DFG est un facteur majeur de la régulation de la phosphatémie.¹²

La réabsorption du phosphate au niveau rénal est sodium dépendant. Elle s'effectue dans les tubules proximaux.⁵³ Il n'y a pas ou très peu de réabsorption de phosphate dans l'anse de Henlé et dans les parties distales du néphron. Le P_i situé dans la lumière du tubule rénal entre dans la cellule au niveau de la membrane apicale par un mécanisme secondairement actif qui implique des cotransporteurs Na- P_i dépendants. Ils sont régulés par différents facteurs. Le P_i quitte la cellule en traversant la membrane basolatérale par un mécanisme mal élucidé impliquant en particulier un échangeur P_i -anion et un canal phosphatique.^{53,54}

Après avoir revu le bilan du phosphate, nous allons décrire les mécanismes de la réabsorption rénale avec les cotransporteurs Na-Pi.

1.2.2.1. Les cotransporteurs Na-Pi :

Trois classes de cotransporteurs Na-Pi ont été identifiées.⁴⁹ Le type II est responsable de la majeure partie de la réabsorption du Pi. De ce type II, trois isoformes ont été découverts. Ils sont tous localisés dans la membrane apicale en bordure en brosse des tubules rénaux proximaux.

⇒ Le cotransporteur Npt2a :

- **Localisation** : le gène codant pour ce transporteur se situe sur le chromosome 5q35 chez l'homme. Il est exprimé dans le rein avec une localisation apicale tubulaire proximale. On le retrouve dans les ostéoclastes et peut jouer ainsi un rôle dans la résorption osseuse. Dans le rein, l'ARNm est strictement exprimé dans le tubule rénal proximal.^{32,45,53}

- **Structure** : la protéine est composée de 635 acides aminés et effectue 8 passages transmembranaires. Il contient des sites de phosphorylation pour la protéine kinase C et les kinases caséine II. Sa masse moléculaire est de 80 à 90 kDa. Il peut être clivé entre 2 sites de glycosylation aux positions N298 et N328. La taille de son unité fonctionnelle est entre 170 et 200 kDa suggérant une structure multimérique.^{32,51}

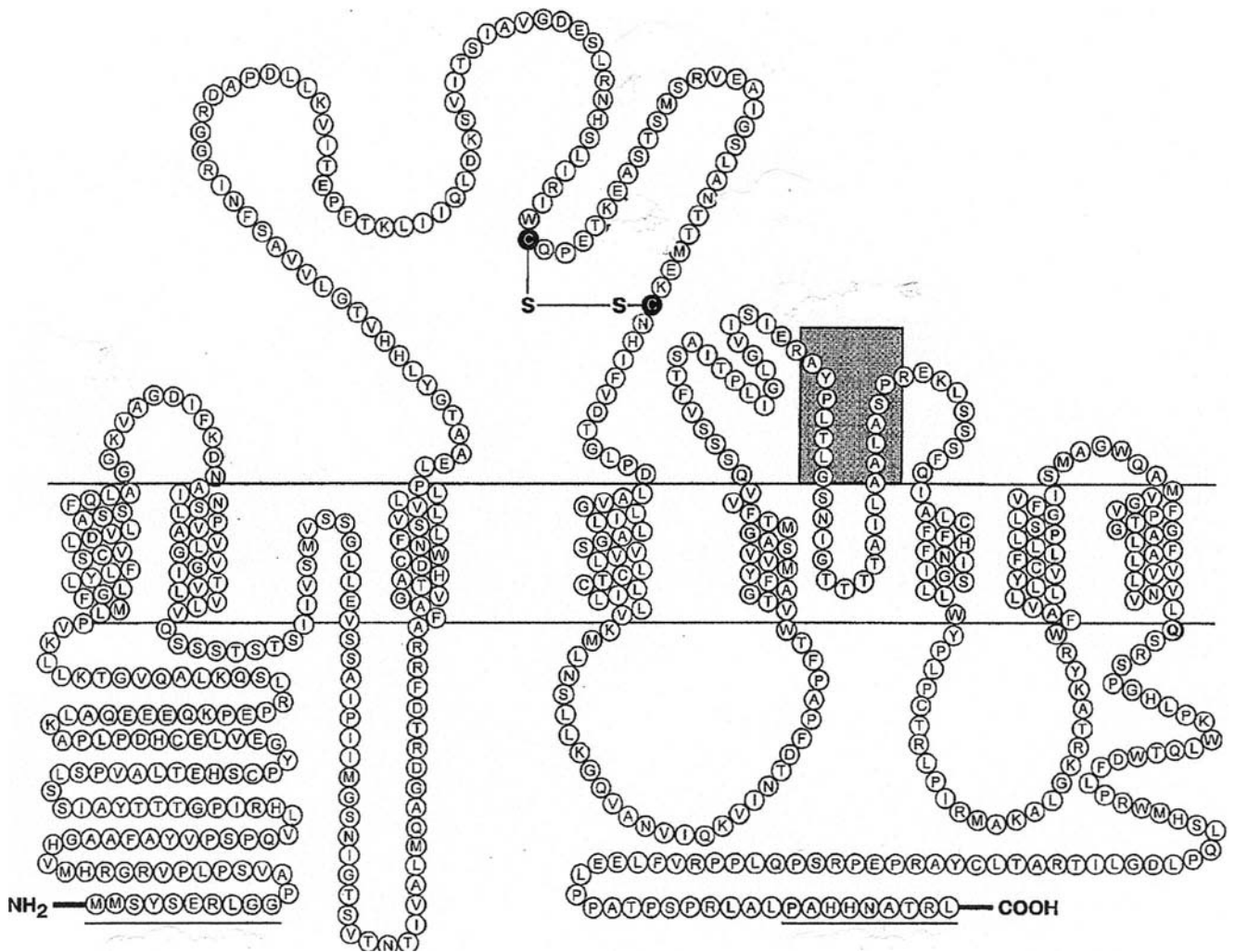


Figure 3 : Structure du cotransporteur Npt2a.

• **Régulation :** L'activité de ce cotransporteur est contrôlée par la PTH qui induit une diminution d'expression de la protéine Npt2a dans la bordure des cellules tubulaires proximales. Cela se traduit par une phosphaturie. A l'opposé, la parathyroïdectomie entraîne une augmentation de l'expression membranaire de ce transporteur.⁴²

L'étude du phénotype d'une lignée de souris dont le gène Npt2a a été invalidé a permis de préciser le rôle de Npt2a. A l'état homozygote, ces souris présentent en effet une hypophosphatémie, une augmentation de l'excrétion rénale de phosphate et de calcium, une augmentation de la concentration plasmatique de calcitriol.

A l'état hétérozygote, ces anomalies se limitent à une augmentation de l'excrétion urinaire de phosphate et de la concentration sérique de calcitriol.

Ainsi, 80 à 90% du phosphate filtré sont réabsorbés via le cotransporteur Na-Pi de type IIa (Npt2a).^{12,32,54}

⇒ **Le cotransporteur Na-Pi de type IIb (Npt2b) :** le gène codant pour ce transporteur est situé sur le chromosome 4 chez l'homme. Il est exprimé dans la membrane apicale des entérocytes de l'intestin grêle et des pneumocytes de type II.^{32,45,51,53} Son expression est augmentée par le calcitriol et un régime pauvre en phosphate favorisant ainsi son absorption intestinale. Inversement, lors d'un régime riche en phosphate, le cotransporteur Npt2b n'est plus détectable par des méthodes immunologiques chez des modèles animaux.¹⁴

⇒ **Le cotransporteur Na-Pi de type IIc (Npt2c) :** il est exclusivement exprimé dans la membrane en bordure en brosse des cellules du tubule rénal proximal.⁵² On le trouverait plutôt durant la période de croissance et moins à l'âge adulte.^{45,51,54} Dans des modèles animaux, il est exprimé en grande quantité chez des jeunes rats comparativement à des rats plus âgés.³⁶ Il jouerait ainsi un rôle important dans le transport du phosphate pendant la période de croissance. Son activité n'est pas modifiée par la PTH.³⁶

⇒ **Le cotransporteur Na-Pi de type I (Npt1) :** Le gène codant pour ce cotransporteur se situe sur le chromosome 6p22 chez l'homme.⁵³ Il code pour une protéine de 465/467 acides aminés.⁴⁹ Il est principalement exprimé au niveau de la membrane en bordure en brosse du tubule proximal dans le rein mais également dans le foie et le rein.^{49,53}

Le transport du phosphate n'est pas seulement sodium dépendant mais également chlore dépendant. Cette régulation peut être inhibée par un canal chlore-anions.⁴⁹

⇒ **Les cotransporteurs Na-Pi de type III** : Ce sont des cotransporteurs ubiquitaires. Il s'agit des cotransporteurs GLVR-1 (PIT-1) et RAM-1 (PIT-2). Ce sont des récepteurs viraux situés à la surface de la membrane cellulaire. Ils sont situés respectivement sur les chromosomes 2 et 8 chez l'homme.⁵³ Leur ARNm est exprimé dans tous les segments du néphron, comme dans toutes les cellules de l'organisme.⁵⁴ L'injection de FGF 23 chez des modèles animaux n'a pas modifié l'expression de l'ARNm codant pour les cotransporteurs Na-Pi de type III.⁴⁰

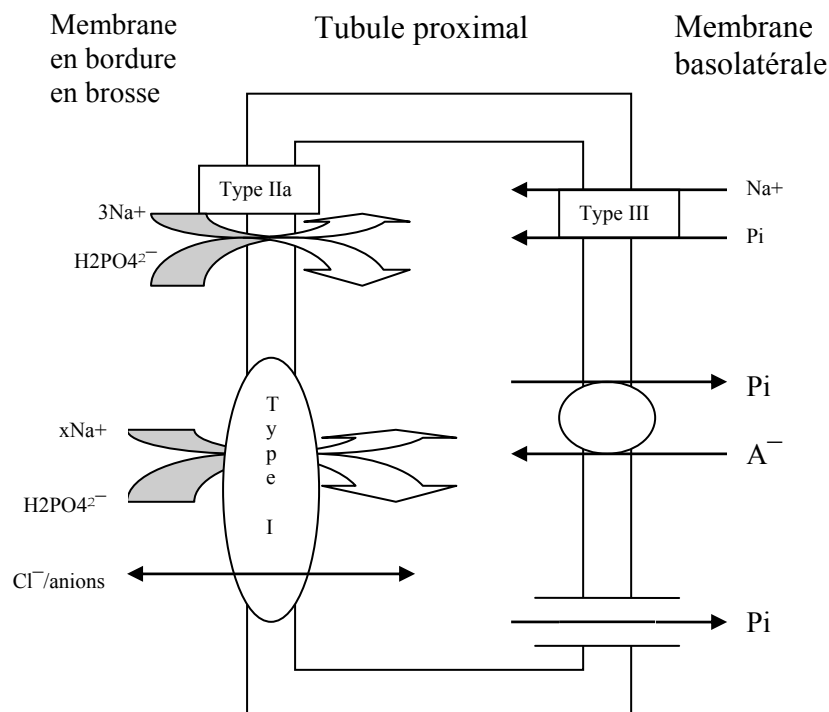


Figure 4 : Mécanismes de la réabsorption rénale du phosphate.

1.3. Les facteurs de la régulation hormonale du phosphate :

1.3.1. La parathormone (PTH) :

La parathormone fut la première hormone identifiée comme agent hypophosphatémiant.

1.3.1.1. Structure et synthèse :

C'est un polypeptide de 84 acides aminés. Elle est synthétisée par les cellules principales des glandes parathyroïdes. Son gène est situé sur le chromosome 11. Sa synthèse est permanente et ne nécessite pas d'être stimulée en situation physiologique.²

1.3.1.2. Régulation et actions biologiques :

La demi-vie de la PTH dans le plasma est inférieure à 20 minutes. Elle se fixe sur ses récepteurs dans le duodénum, le jéjunum, les cellules du tubule rénal et les ostéocytes. Les récepteurs membranaires de ses cellules cibles sont en relation avec des adénylates-cyclases.

Le rôle physiologique de la PTH n'est pas de contrôler la phosphatémie mais de maintenir constante la calcémie ionisée. La sécrétion de la PTH par la glande parathyroïde dépend de l'activation d'un récepteur au calcium exprimé à la surface des cellules parathyroïdiennes lorsque la calcémie baisse. Dans le rein, la PTH stimule l'activité de la 1α -hydroxylase augmentant ainsi le calcitriol et la réabsorption du calcium.¹⁰

De plus, la PTH inhibe l'expression du cotransporteur Npt2a. En se fixant sur ses récepteurs au niveau des cellules du tubule rénal proximal, la PTH inhibe le transport du phosphate sodium dépendant activant ensuite l'AMP cyclique.²² Cela entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire de phosphate par la PTH, due à l'internalisation du cotransporteur Npt2a, permettant d'éviter que le phosphate et le calcium libérés à partir de l'os ne précipitent dans les tissus mous. Ceci est vrai chez un patient dont le DFG est normal.

La transcription du gène de la PTH, et donc sa synthèse, sont inhibés par le calcitriol.⁴

1.3.2. Les phosphatonines :

De nouvelles molécules ont été découvertes ces dernières années pour tenter d'expliquer cette régulation et ont été appelées phosphatonines. L'une d'entre elles, et certainement la plus explorée à l'heure actuelle, est le Fibroblast Growth Factor 23 (FGF 23).

1.3.2.1. Le FGF 23 :

- **Structure et localisation :** le gène de FGF 23 est situé sur le chromosome 12p13.⁴⁸ Il fait partie d'un des 22 membres connus de la famille de FGF. La séquence génomique est de 10 kb et code pour 2.3 kb d'ADN. La forme intacte du FGF 23 est un peptide de 251 acides aminés soit 26 kDa.^{39,53} Il possède une région NH2 terminale de 180 acides aminés contenant un peptide signal de 24 acides aminés, le domaine commun de FGF et une partie COOH terminale de 71 acides aminés.^{37,39}

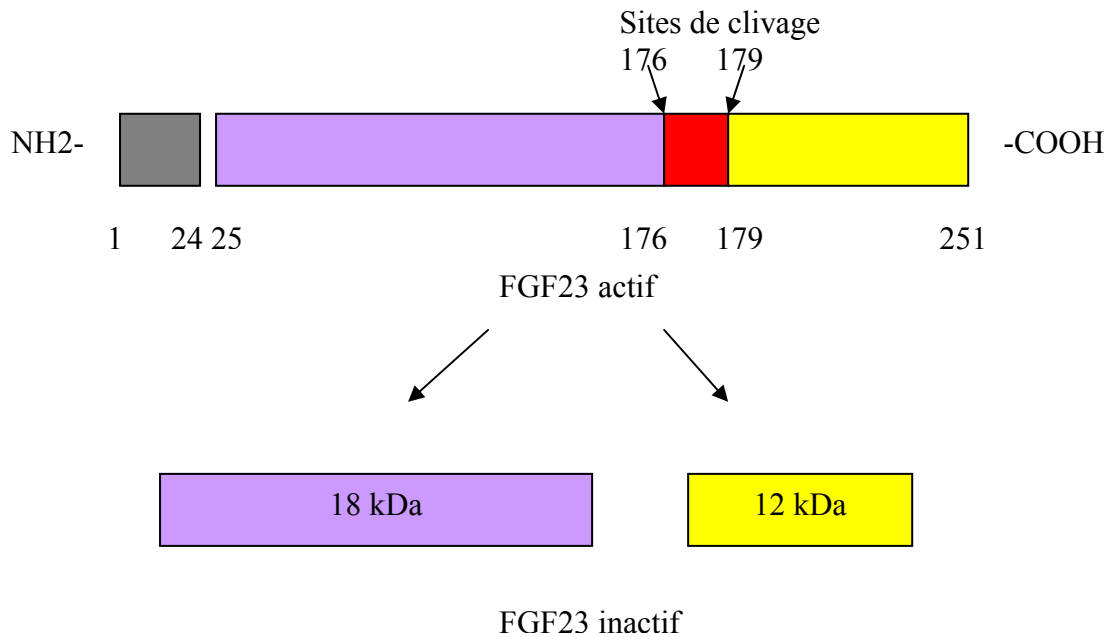


Figure 5 : Structure de FGF 23 et son clivage.

L'ARNm de FGF 23 est produit dans le foie, les ganglions lymphatiques, le thymus, le cœur, la thyroïde et l'os.^{10,43} Il a également été retrouvé dans les cellules endothéliales des capillaires sinusoides de la moelle osseuse.¹⁰ Il n'a pas été retrouvé dans le rein.²⁶ L'os reste l'emplacement prédominant de l'expression de FGF 23 et notamment les ostéoblastes.^{27,29,37,40}

FGF 23 est clivé par une proprotéine convertase sur un site Arg-His-Thr-Arg (RHTR) en 2 peptides biologiquement inactifs N- et C-terminaux. Ce site se situe entre les positions 176 et 179 (¹⁷⁶RHTR¹⁷⁹).^{27,29,38,51,59}

• Régulation de l'expression :

★ Le phosphate : Des apports chroniques en phosphate augmentent la concentration de FGF 23. A contrario, un régime pauvre en phosphate entraînant lui une baisse.^{8,10}

★ Le calcitriol : L'administration de calcitriol augmente le taux de FGF 23 par l'intermédiaire d'un récepteur à la vitamine D situé la région promoteur de FGF 23.^{8,10}

★ Le calcium et la PTH ne semblent pas jouer un rôle direct dans la régulation du FGF 23.

Ces résultats suggèrent que la production de FGF 23 n'est principalement régulée que par la phosphatémie et le calcitriol.^{8,26,43,50}

• Actions biologiques :

Les différentes études indiquent que l'activité est limitée à la forme intacte du FGF 23. Son fragment NH2 terminal est inactif.

Des souris FGF 23 *knock out* ont été créées afin d'examiner les actions biologiques de FGF23. Ces souris montrent une hyperphosphatémie, des concentrations élevées de calcitriol avec des anomalies squelettiques et une augmentation de la réabsorption rénale de phosphate.^{11,51,54}

★ Rein : Le rein est la cible principale du FGF 23. Chez des souris, elle provoque une hypophosphatémie et une hyperphosphaturie 9 heures après son injection en diminuant l'expression des cotransporteurs NPT2a^{21,27,43,46,48,51,53,54} et Npt2c³². Il baisse la concentration de la 1,25(OH)₂D₃ en supprimant l'action de la 1 α -hydroxylase. Il stimule la 24-hydroxylase favorisant ainsi le catabolisme du calcitriol en le transformant en 24,25-dihydroxyvitamineD₃.^{21,39} Des analyses par Northern Blot montrent que ces actions sur la forme active de la vitamine D s'effectuent 1 heure après l'administration de FGF 23.⁴²

Cela explique probablement pourquoi la concentration de calcitriol n'est pas élevée dans les pathologies associées à une augmentation de FGF 23 malgré l'hypophosphatémie.^{2,51,54}

★ Actions extra-rénales : FGF 23 pourrait avoir également une action au niveau de la moelle osseuse et du plexus choroïde. Ces actions ont encore besoin d'être éclaircies.¹⁰

Les glandes parathyroïdes sont une autre cible de FGF 23. Les modèles de souris ayant une augmentation de FGF 23 ont également de fortes concentrations de PTH. Il y a une forte relation entre l'augmentation de FGF 23 dans l'insuffisance rénale chronique et la sévérité de l'hyperparathyroïdie secondaire.¹⁰

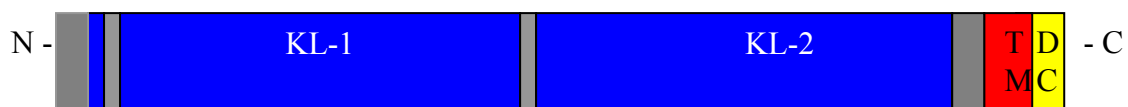
1.3.2.1.1. Anticorps anti-FGF 23 :

Des anticorps anti-FGF23 ont été introduits dans des modèles de souris adultes normales. Leur administration a provoqué une augmentation de la concentration de calcitriol et de la phosphatémie. L'expression de Npt2a s'en retrouve également augmentée. Le phénotype de ces souris se rapproche de celui des souris FGF23 *knock out*. L'utilisation de ces anticorps nous confirme que FGF23 est un facteur de régulation négatif de la phosphatémie et du calcitriol.⁶⁰

1.3.2.1.2. Klotho :

Il a été découvert récemment que FGF 23 a besoin de Klotho pour activer le signal FGF.

Le gène Klotho code pour une protéine de 1014 acides aminés (130 kDa). Il est situé sur le chromosome 13q12. C'est une protéine transmembranaire avec un domaine cytoplasmique court de 10 acides aminés. Son domaine extracellulaire est composé de 2 domaines répétés appelé KL-1 et KL-2.



Protéine Klotho de 1014 acides aminés

DC : domaine cytoplasmique

TM : domaine transmembranaire

Figure 6 : Structure de Klotho.

Ce domaine extracellulaire de Klotho peut être clivé par une β -glucosidase et détecté dans le sang.

On retrouve cette protéine dans les tissus intervenant dans la régulation du calcium comme le tubule distal du rein, les glandes parathyroïdes et le plexus choroïde dans le cerveau.

L'inactivation de ce gène entraîne un vieillissement prématuré avec ostéoporose, atrophies musculaire et cutanée, artériosclérose et emphysème pulmonaire.

Pour produire son effet sur ses cellules cibles, FGF 23 doit disposer d'un récepteur spécifique. Bien qu'il existe un certain nombre de récepteurs de la classe des FGF, aucun d'entre eux n'a pu être activé *in vitro* par le FGF 23. On s'est rendu compte que des souris Klotho *knock out* manifestent une forte hyperphosphatémie et une élévation importante de FGF 23 ce qui a amené à étudier les récepteurs de Klotho.

La protéine Klotho se lie avec différents récepteurs FGF appelés FGFR. Elle se lie préférentiellement aux isoformes c plutôt qu'aux b et qu'au FGFR2. On a donc une affinité plus particulière de la protéine Klotho avec FGFR1c, FGFR3c et FGFR4.³¹ Le FGF 23 se lie également à ces différents récepteurs FGF. Cependant, l'absence de FGFR3c et de FGFR4 n'inhibent pas les effets phosphaturiques de FGF 23.⁴⁶ On se retrouve avec FGFR1c comme cible privilégiée de FGF 23.⁵⁰ Il n'a cependant qu'une faible affinité et a souvent besoin de cofacteurs comme l'héparine ou d'une glycosaminoglycane pour activer le signal FGF dans des cellules cultivées et inhiber le transport du phosphate dans des cellules du tubule proximal isolées *in vitro*. FGF 23 se lie en revanche avec plus d'affinité au complexe FGFR/Klotho qu'avec FGFR seul. Ce qui ferait de Klotho un cofacteur de FGFR essentiel à FGF 23 pour activer le signal FGF.

Ceci expliquerait pourquoi les souris *knock out* Klotho ont un phénotype similaire aux souris *knock out* FGF 23. Ces souris ont une expression augmentée de la 1 α -hydroxylase dans le rein et par conséquent du calcitriol.²⁵

Cependant, il reste un problème qui persiste. Klotho est exprimé dans le tubule distal du rein alors que la synthèse du calcitriol et la réabsorption du phosphate se font dans la partie proximale.

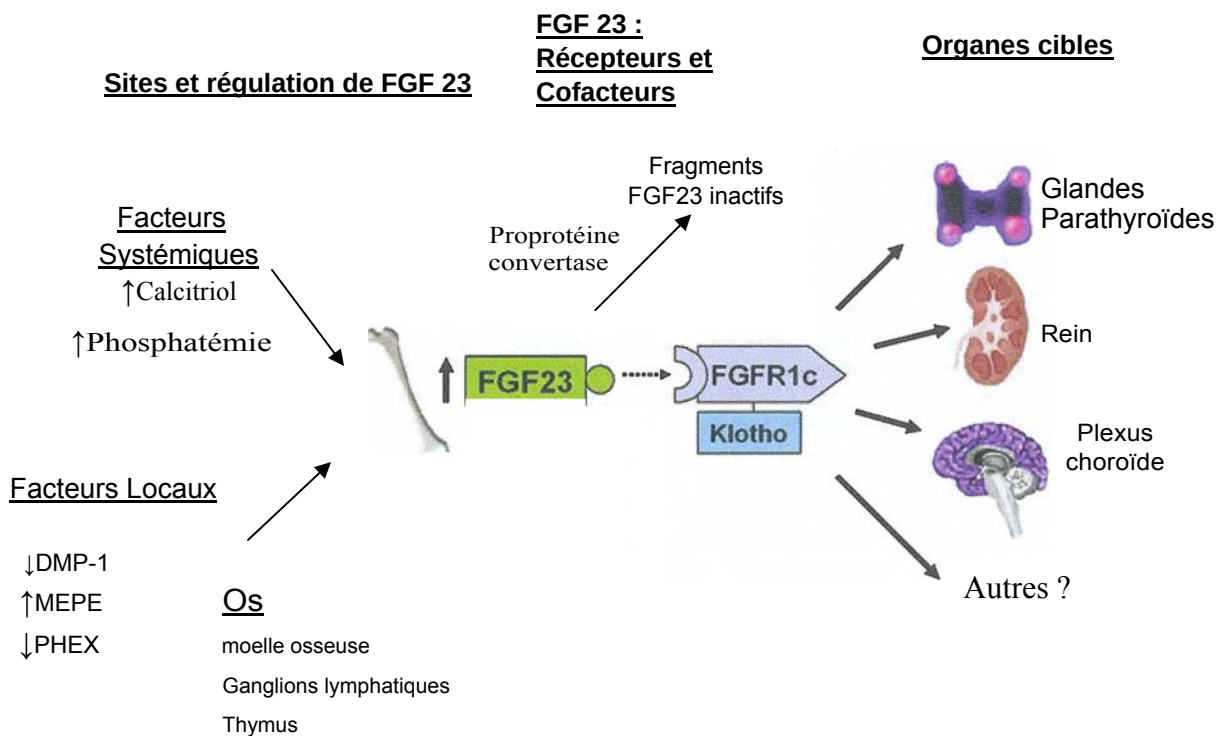


Figure 7 : Régulation et actions du FGF 23.⁵⁰

Au final, un axe FGF 23 – Klotho est donc envisagé dans la régulation du phosphate.^{39,50}

1.3.4. Le calcitriol :

1.3.4.1. Synthèse :

La majeure partie des besoins en vitamine D peut être comblée de façon endogène par l'exposition au soleil. Un apport alimentaire provenant d'un régime incluant du poisson, des légumes et des céréales complète les besoins en vitamine. Il est formé à partir des vitamines D : ergocalciférol ou vitamine D2 et cholécalciférol ou vitamine D3.

La synthèse de la vitamine D est amorcée à la suite de l'exposition de la peau aux rayons du soleil. Les rayons UVB pénètrent les kératinocytes et lysent le 7-déshydrocholécalciférol en provitamine D, une molécule instable, qui est rapidement transformée en vitamine D₃. Elle est ensuite transportée par la vitamin D binding protein (DBP) et est transformée en hormone par deux réactions successives d'hydroxylations.^{4,63}

- La première s'effectue dans le foie. La vitamine D₃ est alors transformée en 25-hydroxycholécalciférol par la 25 α -hydroxylase. C'est une enzyme de la famille des cytochromes P450.

- Elle parvient aux mitochondries des cellules du tubule contourné proximal et du tube droit du rein où l'enzyme 1 α -hydroxylase hydroxyle le 25-hydroxycholécalciférol en 1,25-dihydroxycholécalciférol ou calcitriol (1,25(OH)₂D₃), l'hormone active.^{4,15,63}

- La 24-hydroxylase est l'enzyme responsable de la première étape dans le catabolisme du calcitriol. Elle fait partie de la famille du cytochrome P450. Elle mène à la production de la 24,25-dihydroxyvitamine D₃, une forme inactive de la vitamine D₃.

La 24-hydroxylase et la 1 α -hydroxylase sont très étroitement liées et sont régulées par le calcitriol et la PTH.^{15,63}

1.3.3.2. Régulation :

Le calcitriol stimule son propre catabolisme en activant la 24-hydroxylase et en inhibant la 1 α -hydroxylase. La PTH stimule quant à elle la 1 α -hydroxylase et inhibe l'expression de la 24-hydroxylase favorisant la synthèse de calcitriol.⁶³

Le FGF 23 baisse la concentration de calcitriol par 2 mécanismes :

- Le premier, en inhibant l'expression de la 1 α -hydroxylase.
- Le deuxième, en stimulant l'expression de la 24-hydroxylase.⁴⁶

Un régime pauvre en phosphate augmente les concentrations de calcitriol en stimulant l'expression de la 1 α -hydroxylase. Par ce même mécanisme, la calcitonine augmente les concentrations de calcitriol.⁶¹

1.3.3.3. Actions biologiques :

Le calcitriol est hyperphosphatémiant. Il stimule la réabsorption rénale de Pi.^{4,12,32,43} Il stimule l'expression du cotransporteur Npt2b au niveau de la bordure en brosse des entérocytes favorisant ainsi l'absorption intestinale du phosphate.¹⁴ Il est hypercalcémiant en favorisant également l'absorption digestive du calcium.

1.3.4. Facteurs phosphaturiants :

D'autres molécules ont été trouvées et introduites dans la famille des phosphatonines étant donné leur implication dans la régulation du Pi. On sait néanmoins peu de choses à l'heure actuelle sur leur lieu de sécrétion, leur rôle exact dans la régulation du Pi et leur implication avec FGF 23.

⇒ **La phosphoglycoprotéine de la matrice extracellulaire (MEPE) :** elle est également appelée OF45.³⁷ Son gène est situé sur le chromosome 4q21 et code pour une protéine de 525 acides aminés. Celle-ci est retrouvée dans l'os et les dents. MEPE a été retrouvée parmi les facteurs produits par les tumeurs induisant l'ostéomalacie (TIO). Elle empêche la formation osseuse. Cette protéine pourrait être l'inhibiteur de la minéralisation osseuse.³⁸ Elle pourrait avoir une action phosphaturique.³⁷

FGF 23 pourrait stimuler l'expression de MEPE favorisant ainsi les déformations osseuses.²⁹

⇒ **Secreted Frizzled-Related Protein 4 (sFRP-4) :** c'est un agent régulateur du métabolisme du phosphate. Il agit indépendamment de la PTH. On le retrouve en tant qu'agent circulant chez les patients atteints de TIO mais également chez les patients sains. Son taux est augmenté chez les TIO. Il diminuerait la réabsorption rénale du phosphate augmentant ainsi la phosphaturie.³ Son action pourrait se faire directement sur le tubule rénal proximal.³⁷ Son lieu de production ainsi que ses organes cibles et son mode d'action sont pour le moment inconnus.

⇒ **Dentin Matrix acidic Phosphoprotein-1 (DMP-1)** : c'est une protéine produite dans les ostéocytes. Des souris *knock out* DMP-1 ont un phénotype similaire à celles atteintes de rachitisme hypophosphatémiant ou d'ostéomalacie. Chez toutes ces souris, on retrouve à chaque fois une augmentation des concentrations de FGF23.²⁴

1.3.5. Autres facteurs :

- **Insuline** : Elle favorise l'entrée du phosphate dans les cellules par l'intermédiaire du glucose et d'un mécanisme ATP dépendant, entraînant une hypophosphatémie.³⁵
- **Glucocorticoïdes** : Il a été démontré dans des modèles de cellules rénales que les glucocorticoïdes inhibaient l'activité du cotransport Na-Pi.⁵⁷
- **Hormone thyroïdienne** : On a observé dans des modèles animaux que l'hormone thyroïdienne T₃ augmentait la réabsorption rénale de phosphate. Elle augmente l'expression du cotransporteur Npt2a.¹
- **Hormone de croissance** : Son action a été étudiée chez des souris atteintes d'une maladie équivalente à l'hypophosphatémie liée à l'X chez l'homme et présentant le même phénotype. A partir de ces modèles, on a déterminé que l'hormone de croissance freinait l'expression rénale de la 24-hydroxylase. Elle n'aurait pas d'influence sur les concentrations de calcitriol et la phosphatémie. De même, elle n'aurait pas d'action sur l'expression de Npt2.⁴¹

1.4. Le FGF 23 en situation clinique :

Pour mieux comprendre le FGF 23, il a notamment été décrit dans les différentes pathologies suivantes au phénotype similaire. Cela tend à montrer que c'est un facteur circulant phosphaturique intervenant dans le métabolisme du phosphate. Ces pathologies sont toutes caractérisées sur le plan biologique par une hypophosphatémie due à des fuites rénales de phosphate, des concentrations basses ou inappropriées de calcitriol et une baisse du TmPi/DFG. Sur le plan clinique, elles ont en commun une ostéomalacie et un rachitisme.²⁷

⇒ **L'hypophosphatémie liée à l'X (XLH)** : la plus fréquente des pathologies liées à des fuites rénales de Pi. Elle se caractérise par un retard de croissance, un rachitisme, une ostéomalacie et une hypophosphatémie. Des altérations de la réabsorption du Pi et du métabolisme de la vitamine D sont également présentes.^{29,51,53}

D'autres phosphatonines jouent probablement un rôle dans cette pathologie.³⁸

Le gène responsable a été identifié en 1995 et nommé Phosphate regulating gene with Homologies to Endopeptidases located on the X chromosome (PHEX).^{29,48,51}

XLH est dû à l'inactivation de PHEX. Des mutations de PHEX provoquent cette inactivation.^{2,5,53} Cependant, FGF 23 n'est pas augmenté chez tous les sujets porteurs de XLH étayant l'hypothèse de l'existence d'autres phosphatonines comme PHEX impliquées dans cette pathologie et dans les fuites rénales de phosphate en générale. PHEX n'agirait pas directement sur FGF 23 mais par l'intermédiaire de substrats inconnus à l'heure actuelle.^{20,29,38}

Le gène PHEX est de 243 kb comportant 22 exons codant pour une protéine de 749 acides aminés. PHEX est un membre de la famille M13 des protéases zinc-dépendantes.^{53,58} Il est principalement exprimé dans le cartilage, l'os et les dents. Il a été retrouvé dans les ostéoblastes, les ostéoclastes, les ostéocytes et les odontoblastes. Il est également présent dans des sites extra squelettiques en moindre abondance. Il s'agit du cerveau, le poumon, l'ovaire, le testicule, le cœur et les glandes parathyroïdes.^{27,29,38} Mais on ne le retrouve pas dans le rein.^{48,51,53} Il joue un rôle dans l'activation et l'inactivation des facteurs impliqués dans la régulation de la minéralisation du squelette, le transport rénal du Pi et le métabolisme de la vitamine D.⁵¹ Les autres protéases de cette famille sont connues pour cliver des peptides de petite taille.⁶² PHEX serait un élément d'un axe endocrine entre l'os et le rein régulant l'homéostasie du phosphate. Les interactions entre PHEX et FGF 23 se produisent probablement dans le squelette où les deux sont exprimés. Ceci impliquerait l'os comme véritable organe endocrine produisant une hormone, FGF 23, régulant le métabolisme du phosphate.^{29,40,58}

⇒ **Le rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant (ADHR) :** cette maladie se caractérise par une petite taille, des déformations osseuses, des abcès dentaires, une fuite rénale de phosphate, une hypophosphatémie et des taux de calcitriol inappropriés à la concentration de Pi.^{48,55,59}

Trois mutations spécifiques de FGF 23 ont été retrouvées dans plusieurs cas d'ADHR (R176Q, R179W, R179Q).^{2,4,53,55,58,59} Elles modifient des acides aminés arginine.²⁷ Ces mutations empêchent le clivage de FGF 23 et ainsi son inactivation. Les concentrations de FGF 23 s'en trouvent augmentées.^{29,38,51}

⇒ **Les tumeurs induisant l'ostéomalacie (TIO) :** c'est un syndrome paranéoplasique rare décrit pour la première fois par McCance en 1947.⁴⁸ Elles sont caractérisées par une hypophosphatémie acquise et un phénotype semblable à XLH et ADHR.^{29,38} L'hypophosphatémie résultant d'une perte rénale excessive de phosphate.⁶ Cependant, les patients atteints de TIO présentent souvent des fractures, des douleurs osseuses plus importantes que dans XLH. De plus, on retrouve souvent une diminution de la force musculaire, symptôme inhabituelle dans XLH.^{6,48,53} Elle est typiquement causée par une variété de tumeurs primitives mésenchymateuses le plus souvent bénignes (hémangiopéricytomes, fibromes, angiosarcomes) sécrétant des phosphatonines pouvant inhiber la réabsorption tubulaire proximale de Pi .^{3,48,51} FGF 23 fait partie de ces phosphatonines sécrétées et possède un taux augmenté dans les TIO.^{3,20,53} Une autre phosphatonine, sFRP-4 pourrait jouer un rôle d'agent phosphaturique dans les TIO.^{3,58} MEPE est également sécrété en abondance par les TIO.^{47,58} La résection de la tumeur s'accompagne d'une diminution du taux de FGF23, de la correction totale de l'hypophosphatémie et des signes cliniques.^{3,29,38,48}

⇒ **La fibrodysplasie osseuse :** c'est une maladie non néoplasique caractérisée par le remplacement de l'os normal par un os fibrosé bénin. Elle touche le squelette en un seul endroit pour les formes monostotiques et en plusieurs sites pour les formes polyostotiques. Elle peut-être aussi associée à des atteintes endocrines (puberté précoce) ou dermatologiques (pigmentation café au lait de la peau) formant ainsi le syndrome de McCune-Albright (MAS).^{7,40,43}

Le rachitisme hypophosphatémique et l'ostéomalacie sont des complications rares de ce syndrome. Et seulement 50% des patients atteints par ce syndrome ont une phosphaturie dont l'importance varie d'un sujet à l'autre. L'analyse de l'os fibrodysplasique a permis de découvrir que FGF 23 est bien exprimé dans ces tissus. De plus, les taux de FGF 23 sont corrélés avec les fuites rénales de phosphate. Par contre, les patients ne souffrant pas de phosphaturie n'ont pas une concentration élevée de FGF 23.⁴⁰

1.5. Le FGF 23 dans l'insuffisance rénale chronique :

Le but de cette étude est de suivre l'évolution du FGF 23 au cours de l'insuffisance rénale chronique. A partir de quel stade et comment le FGF 23 évolue-t-il par rapport au DFG et au bilan phosphocalcique ?

Mais également, quels sont les conséquences rénales et extra-rénales de cette évolution.

2. MATERIELS ET METHODES :

2.1. Recueil des données :

Les données ont été recueillies auprès de patients hospitalisés en hôpital de jour des explorations rénales dans le service des explorations fonctionnelles, dont le chef de service était à l'époque le Professeur Gérard Friedlander, à l'hôpital Bichat. L'hôpital Bichat est situé à Paris dans le 18^{ème} arrondissement (46 rue Henri Huchard). Il fait partie de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP).

L'ensemble des patients est passé dans le service entre 1994 et 2003. Ils étaient adressés pour un bilan de leur fonction rénale pour des raisons différentes. C'était soit dans le cadre d'un bilan pré-dialyse, soit chez le patient diabétique, soit chez des patients avec des antécédents de lithiases rénales récurrentes. Les données ont été recueillies en 2005 à travers les dossiers consultés dans le service.

Toutes les mesures biologiques utilisées dans cette étude ont été réalisées dans le service.

2.2. Dosage du FGF 23 :

La concentration plasmatique de FGF 23 a pu être mesurée grâce à un kit ELISA mis au point par la société Immutopics, Inc. (www.immutopicsintl.com)

Le principe de ce test repose sur des anticorps polyclonaux de chèvre qui ont été sélectionnés et isolés afin de détecter les épitopes des parties NH2 terminale et COOH terminale de FGF 23.

2.3. Dosage du phosphate :

La mesure de la concentration de phosphate dans le plasma ou le sérum est basée sur l'apparition de phosphomolybdate d'ammonium qui est détecté par photométrie dans l'ultraviolet.

Pour être interprétable, la phosphatémie doit être mesurée :

- À jeun, car la sécrétion d'insuline est responsable d'une entrée de phosphate dans les cellules.
- De préférence le matin car il existe des variations nycthémérales, le nadir étant observé le matin.

Le prélèvement ne doit pas être hémolysé ce qui augmenterait artificiellement la phosphatémie.

La fiabilité du dosage est bonne, les coefficients de variation étant de 1%. La phosphatémie est régulée de façon moins stricte que la calcémie ionisée, des variations de 10% peuvent se voir chez un même sujet lors de prélèvements successifs.

La concentration de phosphate peut également être mesurée dans l'urine avec la même fiabilité. Ceci est intéressant pour déterminer l'excrétion urinaire par 24 heures ou calculer l'excrétion fractionnelle ou la capacité des reins à réabsorber le phosphate.

2.4. Analyses statistiques :

Tous les calculs et les statistiques ont été réalisés grâce aux logiciels Excel 2003© et Statistica©.

2.4.1. La régression linéaire :

Nous avons utilisé la régression linéaire comme méthode statistique. C'est l'une des méthodes les plus utilisées. Son objectif est double :

- Il consiste tout d'abord à décrire les relations entre une variable privilégiée, appelée variable expliquée ou dépendante, et plusieurs variables jouant un même rôle par rapport à la première, appelées variables explicatives ou indépendantes.
- Elle permet aussi d'effectuer des prévisions de la variable expliquée en fonction des variables explicatives.

2.4.2. Le test Student :

Le test de Student est un test de significativité qui peut être employé :

- Lors de la comparaison de deux moyennes (ce test ne peut être utilisé qu'à deux conditions : les distributions des moyennes sont normales, c'est-à-dire décrivent une courbe de Gauss, et leurs variances sont de même taille)
- Pour tester la significativité d'un coefficient de régression.

3. RESULTATS :

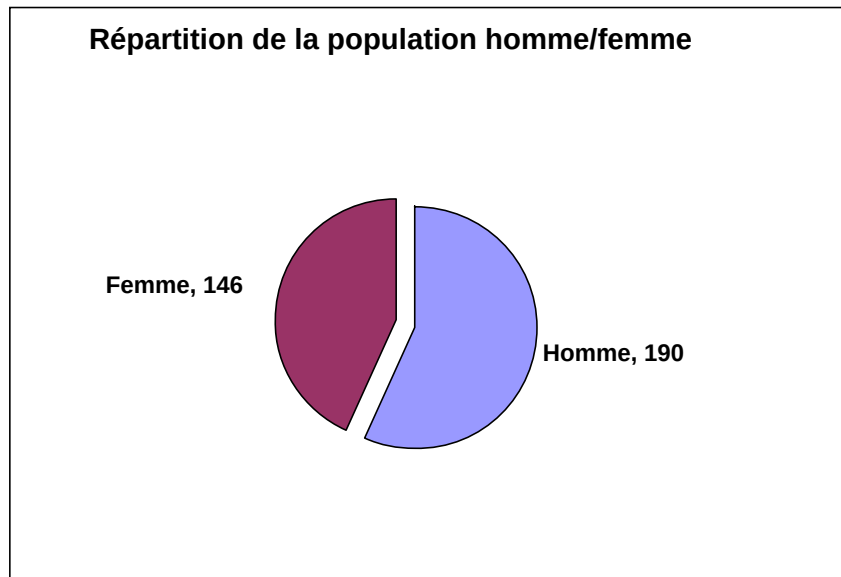
Nous allons présenter les résultats en deux parties. Tout d'abord, une description de la population globale. Nous observons ainsi l'évolution de FGF 23 en fonction du DFG et une vue globale des différents acteurs de la régulation du phosphate.

Dans un deuxième temps, nous nous appliquerons à observer le FGF 23 dans un groupe appelé les insuffisants rénaux. Ce groupe va nous permettre de nous rendre compte de l'évolution et surtout de l'implication de FGF 23 au cours de l'insuffisance rénale chronique.

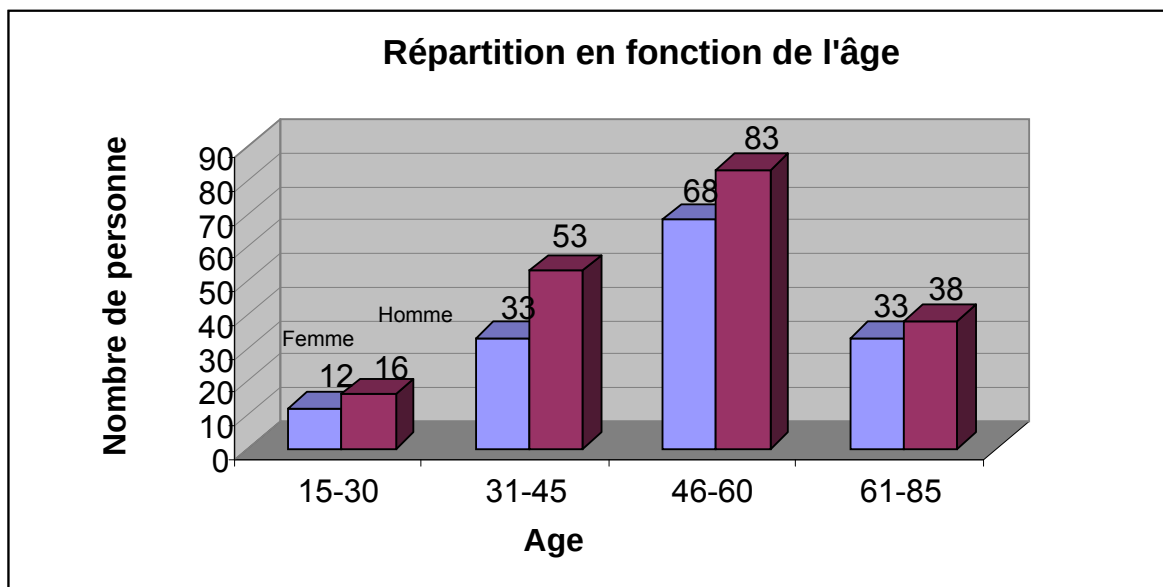
3.1. Description de la population globale:

3.1.1. Répartition de la population globale en fonction de l'âge et du sexe :

Notre population globale compte 336 personnes. Elle se compose de 190 hommes et de 146 femmes.



Les patients sont âgés de 16 à 82 ans. L'âge moyen de la population est de 50 ans. Il y a 43,45 % de femmes et 56,55 % d'hommes. Voici leur répartition selon différentes tranches d'âge avec une répartition homme-femme pour chaque tranche.



On note que l'on retrouve toutes les tranches d'âge représentées afin de ne pas prendre en compte l'âge comme un éventuel facteur déterminant qu'il n'est pas.

3.1.2. Description de la population en fonction des différents facteurs dosés :

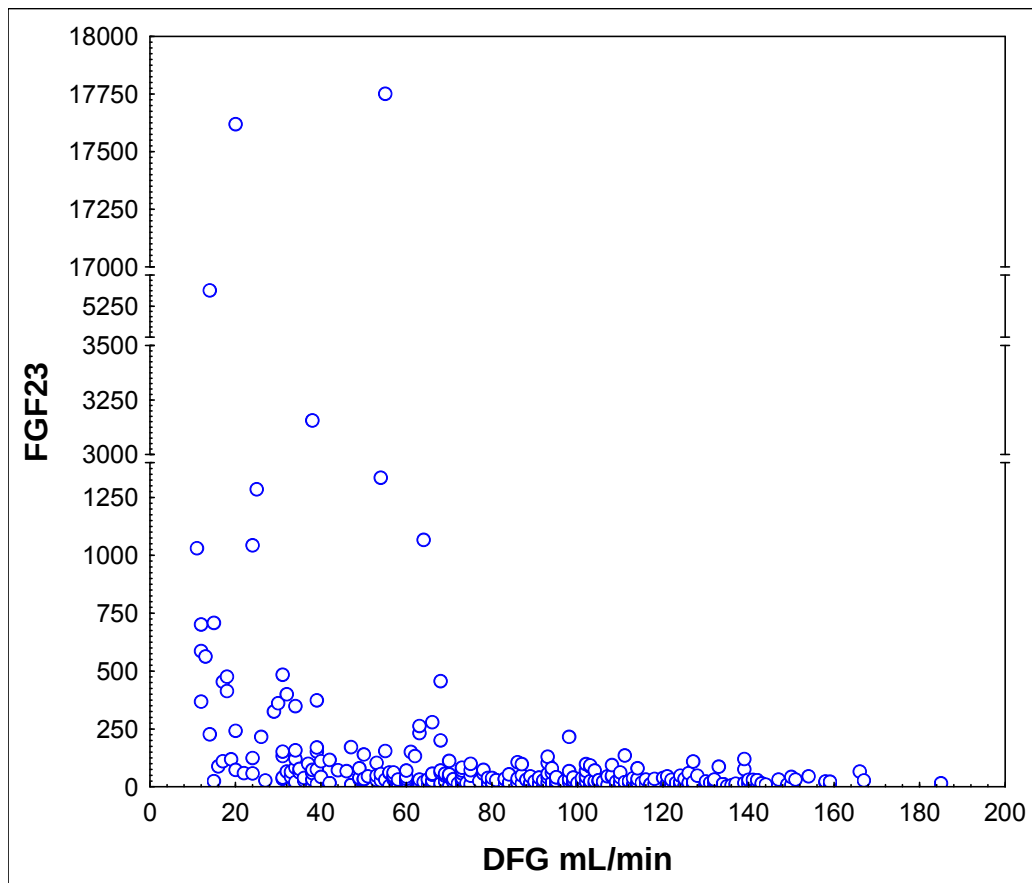
Dans le tableau ci-dessous, nous avons regroupé les principales statistiques descriptives des différentes variables utilisées dans cette étude.

N=336	Age	DFG	FGF 23	PTH	Phosphatémie	Calcémie	Calcitriol
Minimum	16	11	1	3	0,45	0,66	1
maximum	82	185	17752	888	2,49	1,44	125
moyenne	50	84	209	77	0,98	1,21	41
médiane	51	87	31	51	0,95	1,21	38
Déviati on standard	13	38	1404	89	0,22	0,07	21

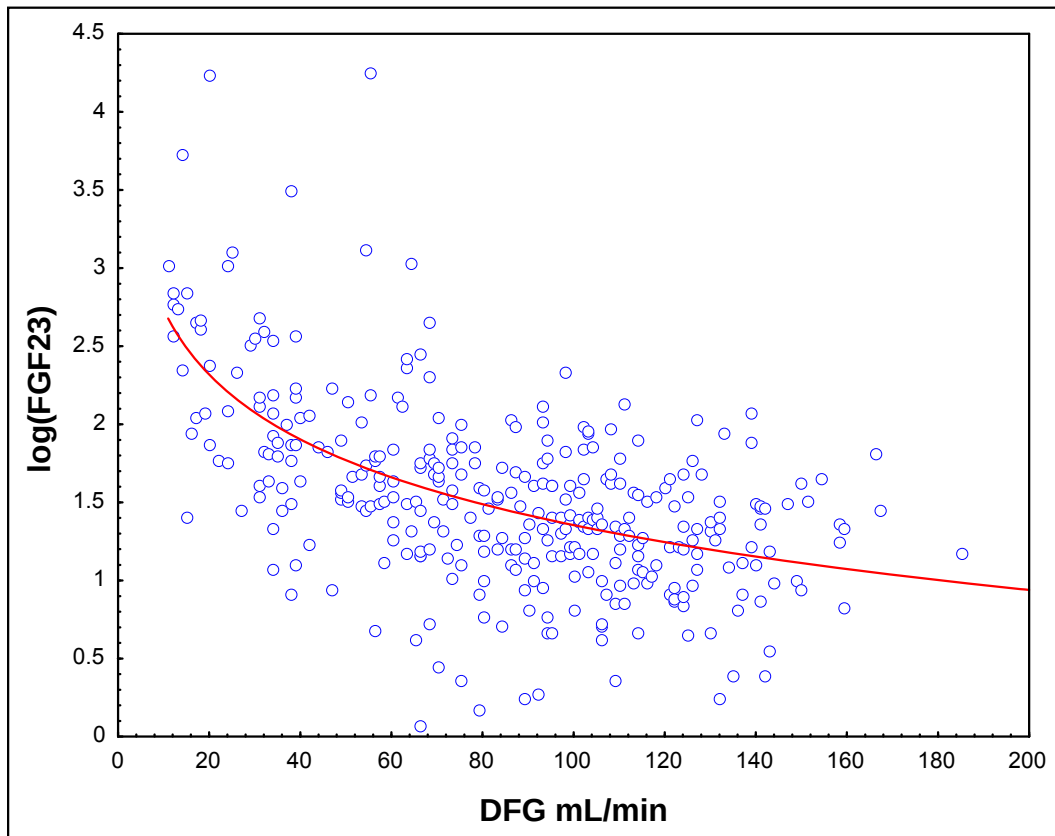
On retrouve des taux de DFG allant jusqu'à 11 mL/min témoignant d'une insuffisance rénale sévère. La moyenne est de 84 mL/min. Concernant le FGF 23, on a des valeurs très élevées allant jusqu'à 17752 avec une moyenne à 209. On a des valeurs de PTH pouvant être très élevées, jusqu'à 888 pg/mL sachant que les normales se situent entre 10 et 65 pg/mL. En ce qui concerne la phosphatémie, on a des valeurs extrêmes. Des hyperphosphatémies sévères allant jusqu'à 2,49 mmol/L et à l'opposé des hypophosphatémies allant jusqu'à 0,45 mmol/L. Pour le calcitriol, on a des valeurs aussi très basses allant jusqu'à 1. Ces résultats nous montrent la grande diversité de la population étudiée avec des insuffisances rénales

chroniques sévères accompagnées de désordres biologiques importants et des patients avec une fonction rénale normale.

Sur le graphique qui suit, on retrouve les concentrations de FGF 23 évoluant en fonction du DFG dans cette population globale. On a volontairement introduit trois « cassures » sur l'échelle des ordonnées de FGF 23 étant donné les écarts importants qu'il pouvait y avoir entre les valeurs. On a ainsi une meilleure lisibilité des résultats. On remarque nettement une augmentation du FGF 23 quand le taux de DFG baisse et notamment à partir d'un DFG inférieur ou égal à 80 mL/min. Ce qui se situe bien avant les taux de DFG de 60 mL/min, valeur seuil définissant le début de l'insuffisance rénale.



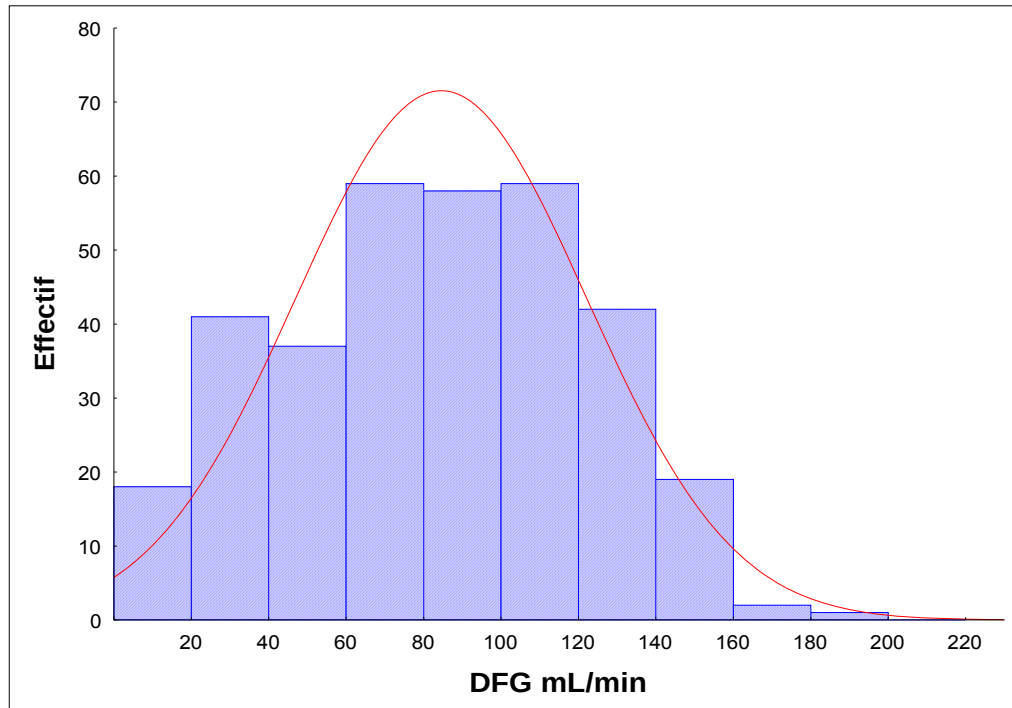
Voici ce même graphique en version logarithmique qui nous donne une meilleure visualisation de l'évolution du FGF23 en fonction du taux de DFG.



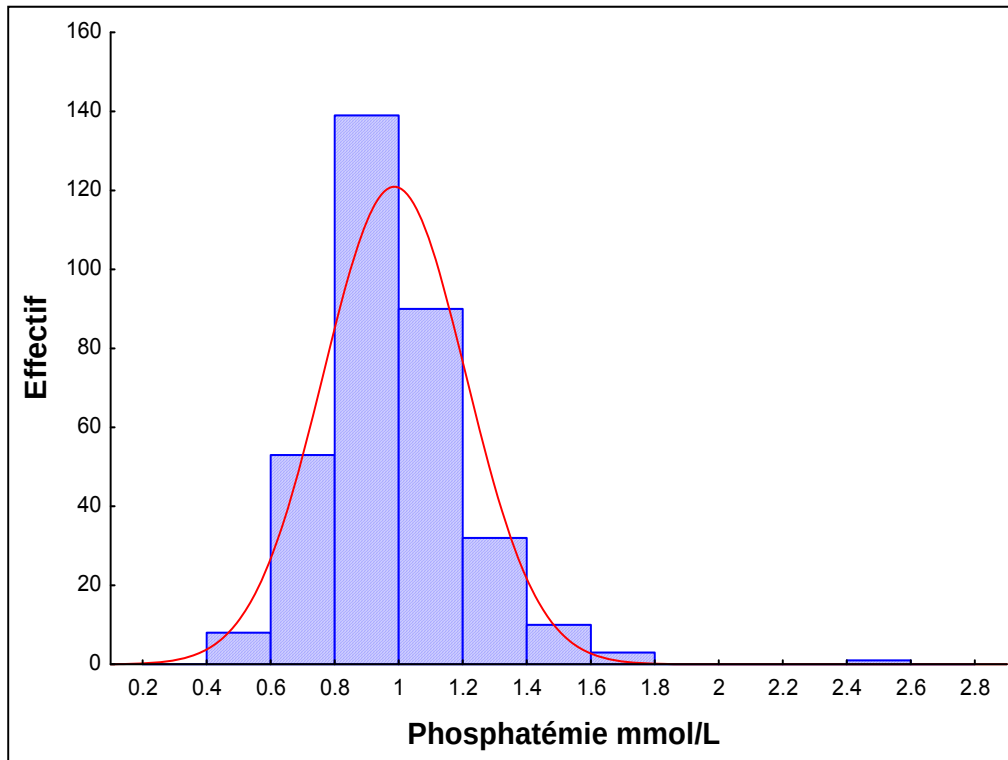
On voit bien la nette augmentation de FGF 23 lorsque le DFG baisse et notamment en-dessous des 80 mL/min.

Sur les graphiques suivant, on retrouve cette même description de la population globale en fonction respectivement du DFG, de la phosphatémie, de la calcémie, de la PTH, et du calcitriol. On a les mêmes valeurs que celles du tableau initial. Cependant, on peut se rendre compte plus facilement de la répartition de la population en fonction des valeurs de chaque élément biologique dosé.

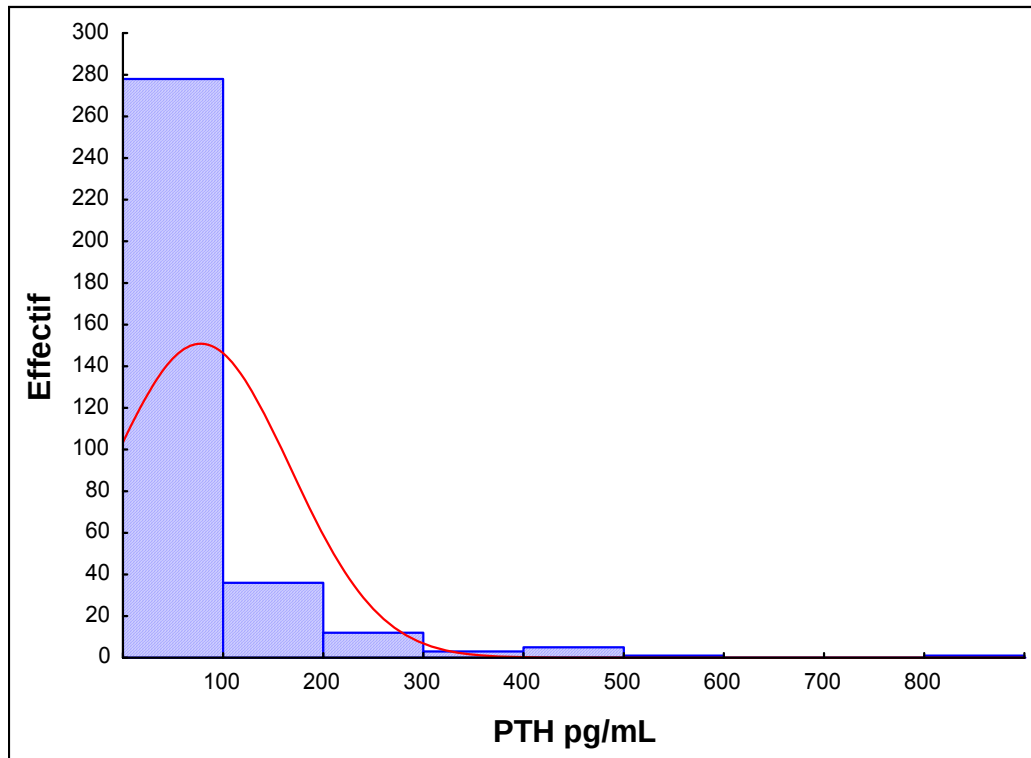
En fonction du DFG :



On a exactement 155 personnes qui ont un DFG égal ou inférieur à 80 mL/min.

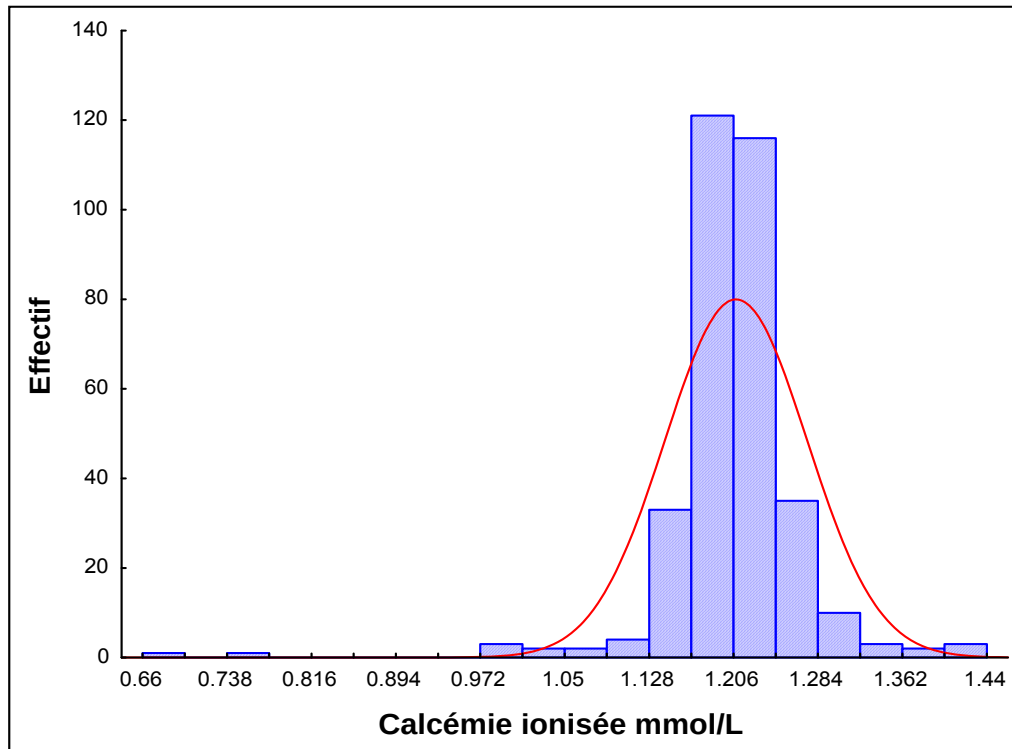
En fonction de la phosphatémie :

Comme vu précédemment, on voit bien les écarts qu'il peut y avoir entre les hypophosphatémies et les hyperphosphatémies. On a 55 personnes ayant une phosphatémie inférieure à 0,80 et 9 personnes avec une phosphatémie supérieur à 1,45.

En fonction de la PTH :

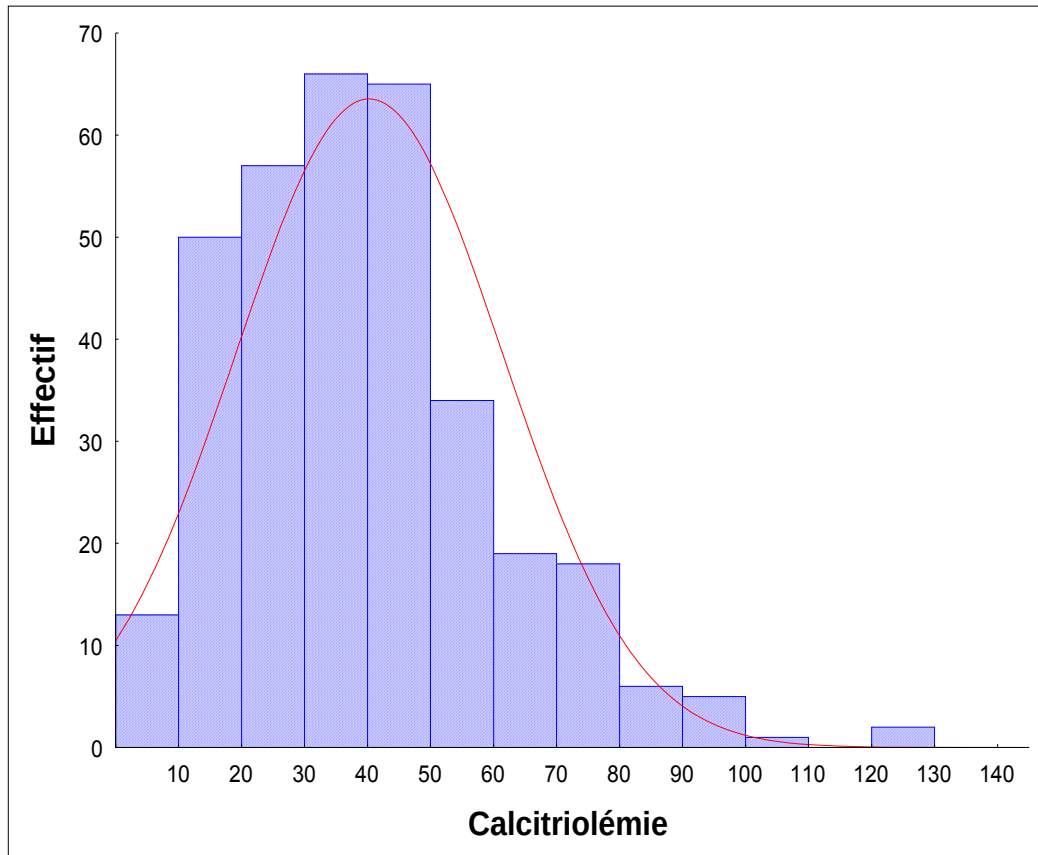
On a 108 personnes avec un dosage de PTH supérieur à 65 pg/mL et donc souffrant d'une hyperparathyroïdie. Les valeurs usuelles de la PTH se situant généralement entre 10 et 65 pg/mL.

En fonction de la calcémie ionisée :



On a 22 personnes avec une calcémie ionisée inférieure à 1,15 mmol/L et 11 personnes avec une calcémie supérieure à 1,30 mmol/L. Ces valeurs étant les valeurs normales de la calcémie ionisée. Elles peuvent varier un peu en fonction des laboratoires.

En fonction du calcitriol :



On dose habituellement la 25-hydroxycholécalférol en pratique courante et non le calcitriol. Dans cette étude, nous voulons surtout observer l'évolution du calcitriol avec le FGF 23 chez les insuffisants rénaux afin de mieux comprendre son implication dans la régulation du phosphate. Le but n'étant pas de déterminer les éventuelles carences en calcitriol.

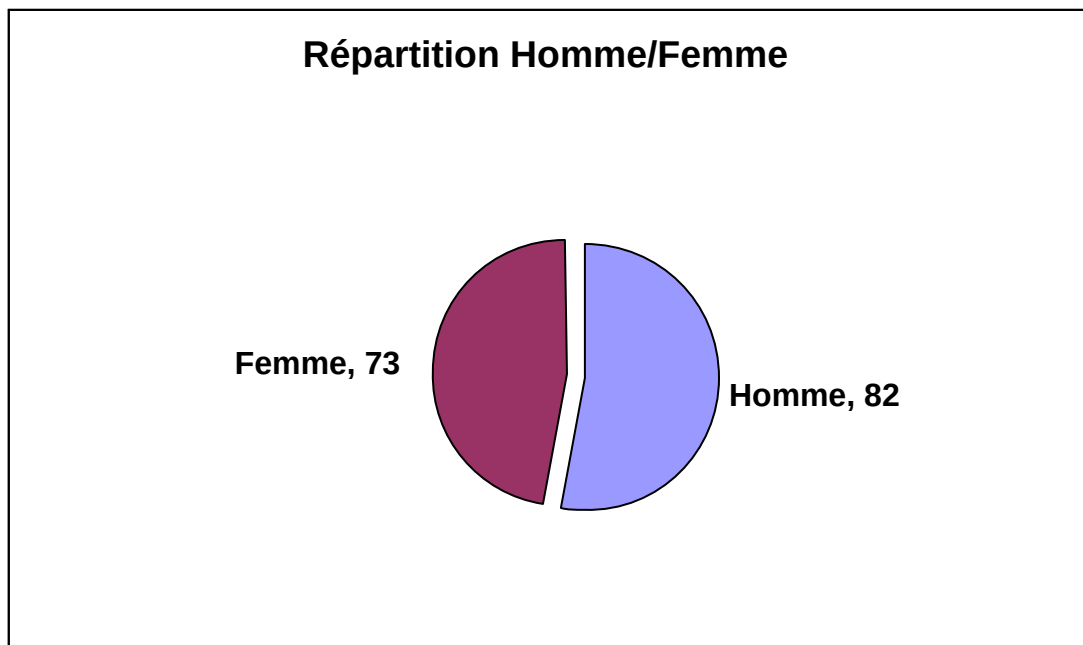
3.2. Groupe des insuffisants rénaux :

Pour pouvoir étudier l'évolution du FGF23 au cours de l'insuffisance rénale chronique, nous avons créé un groupe composé des patients ayant un taux de DFG inférieur ou égal à 80 mL/min que nous appellerons groupe des insuffisants rénaux. Nous allons décrire ce groupe.

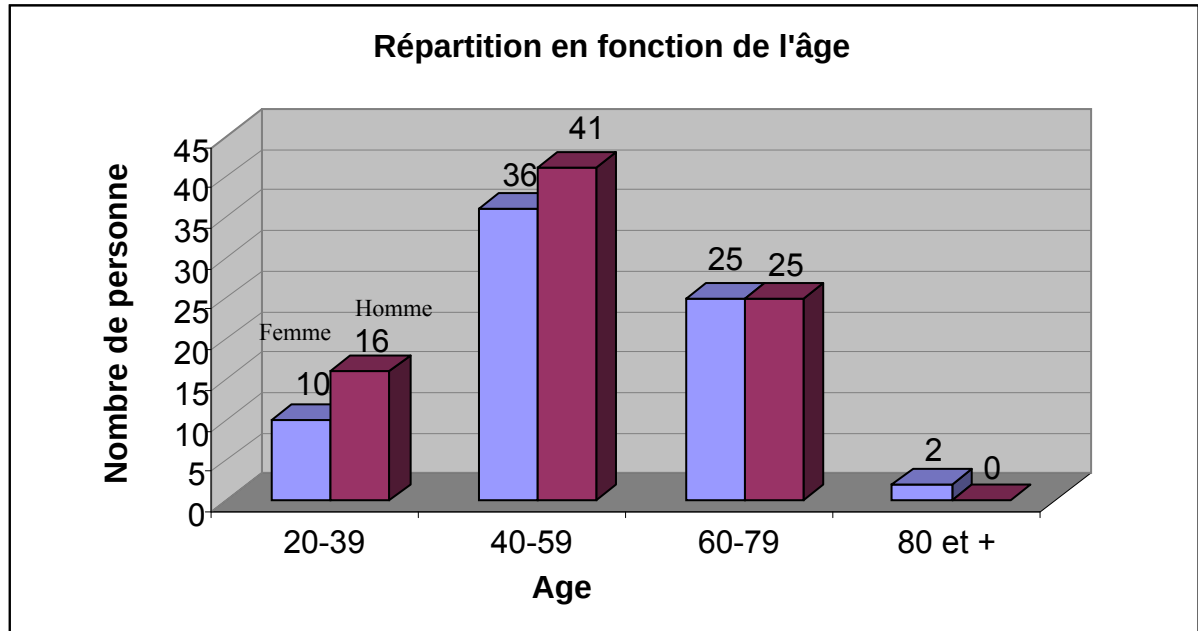
3.2.1. Description du groupe des insuffisants rénaux :

Cette population se compose de 155 personnes ayant un DFG inférieur ou égal à 80 mL/min.

Voici tout d'abord sa répartition Homme/Femme. On a 73 femmes soit 47,10 % et 82 hommes soit 52,90 %.



Tout comme dans la population globale, on a des patients répartis dans toutes les tranches d'âge.



On retrouve dans le tableau suivant, les principales statistiques descriptives du groupe des insuffisants rénaux.

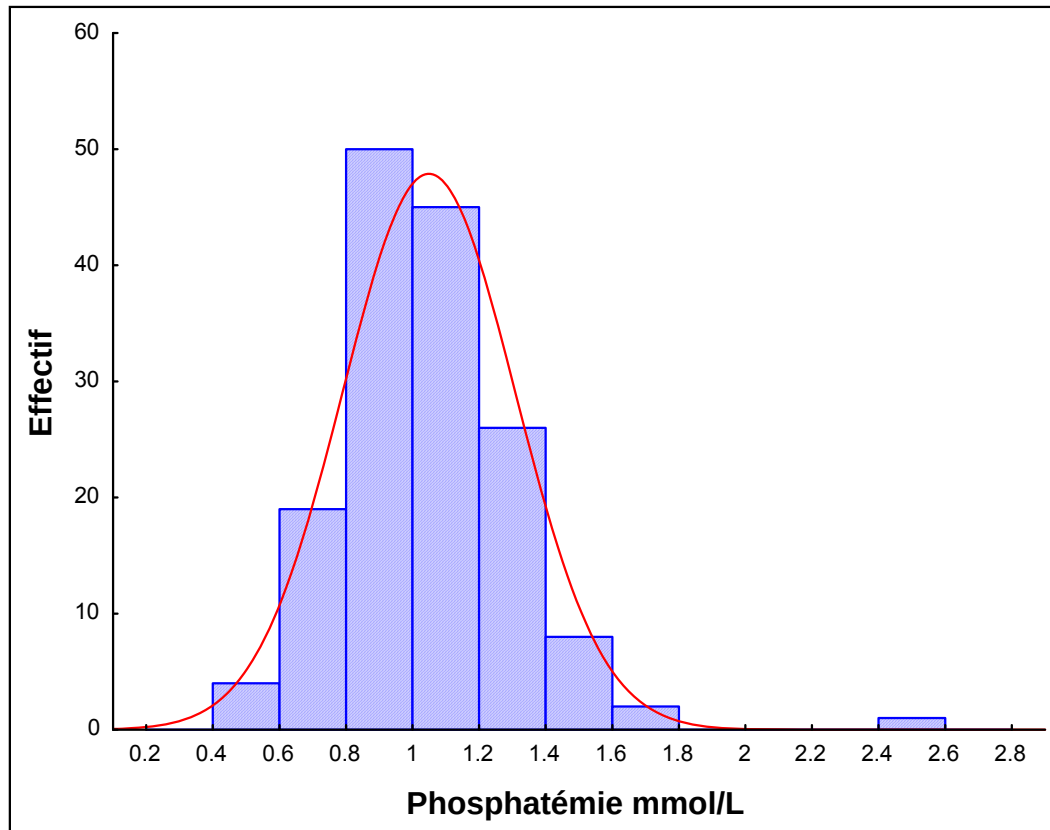
N = 155	minimum	maximum	moyenne	médiane	Déviati on standard
Age	21	82	53	55	14
DFG	11	80	50	54	20
FGF23	1	17752	419	57	2051
Pi	0,45	2,49	1,04	1,01	0,26
PTH	3	888	109	65	121
Calcitriol	1	102	33	30	19

L'âge moyen de la population est de 53 ans. Le DFG moyen est à 50 mL/min ce qui le situe en-dessous de la valeur définissant habituellement l'insuffisance rénale.

Le FGF 23 est ici bien plus élevée que dans la population globale avec une moyenne à 418 contre une moyenne de 209 dans la population globale. De la même manière, on a des valeurs de la PTH plus élevées avec une moyenne à 109 pg/mL. La phosphatémie se situe en moyenne à 1,01 mmol/L.

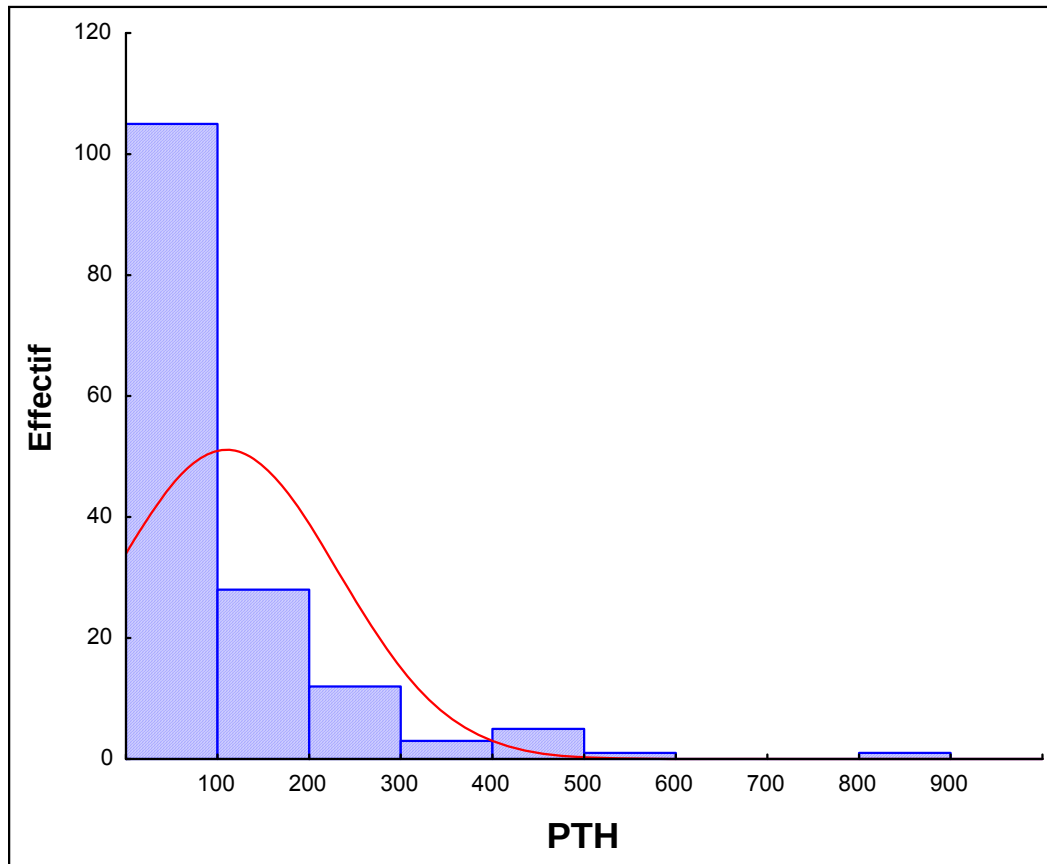
Le calcitriol est quant à lui, plus bas que dans la population globale avec une moyenne à 32. De même, nous avons décrit cette population en fonction, respectivement, de la phosphatémie, de la PTH, et du calcitriol.

En fonction de la phosphatémie :



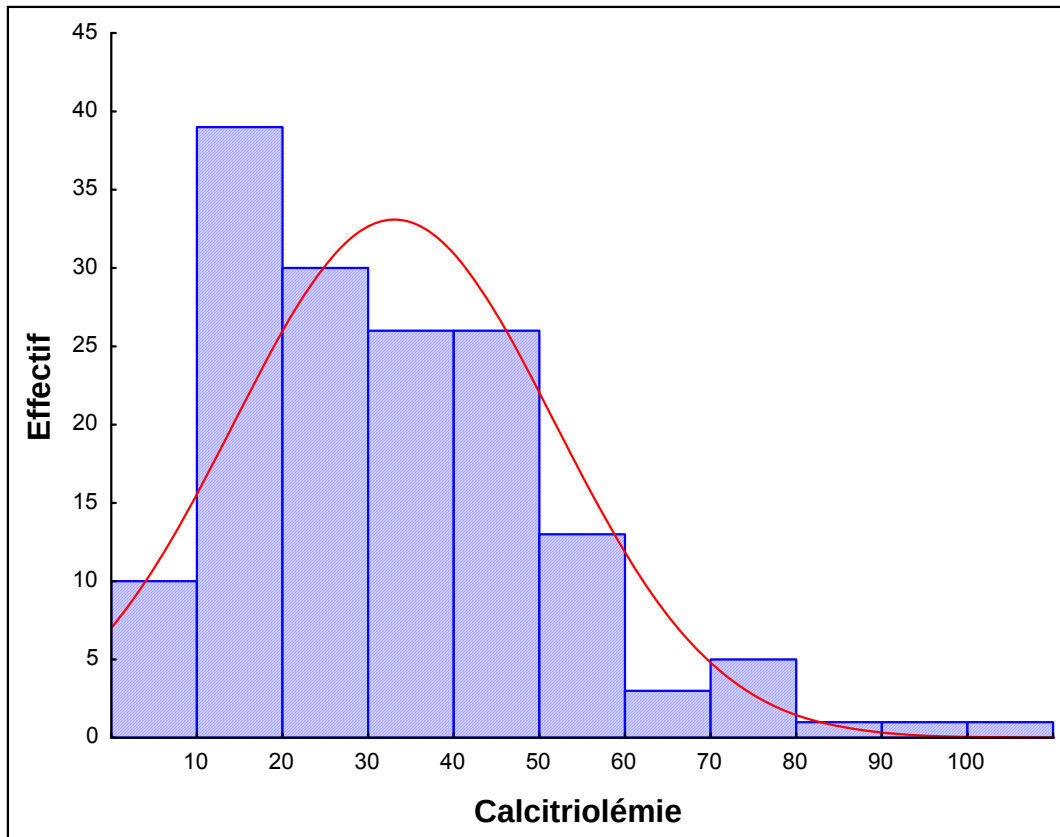
On a 20 personnes qui une phosphatémie inférieure à 0,80 mmol/L et 8 personnes qui ont une phosphatémie supérieure à 1,45 mmol/L.

En fonction de la PTH :



77 personnes ont une PTH supérieure à 65 pg/mL. Soit 50 % de cette population qui a une hyperparathyroïdie plus ou moins sévère.

En fonction du calcitriol :

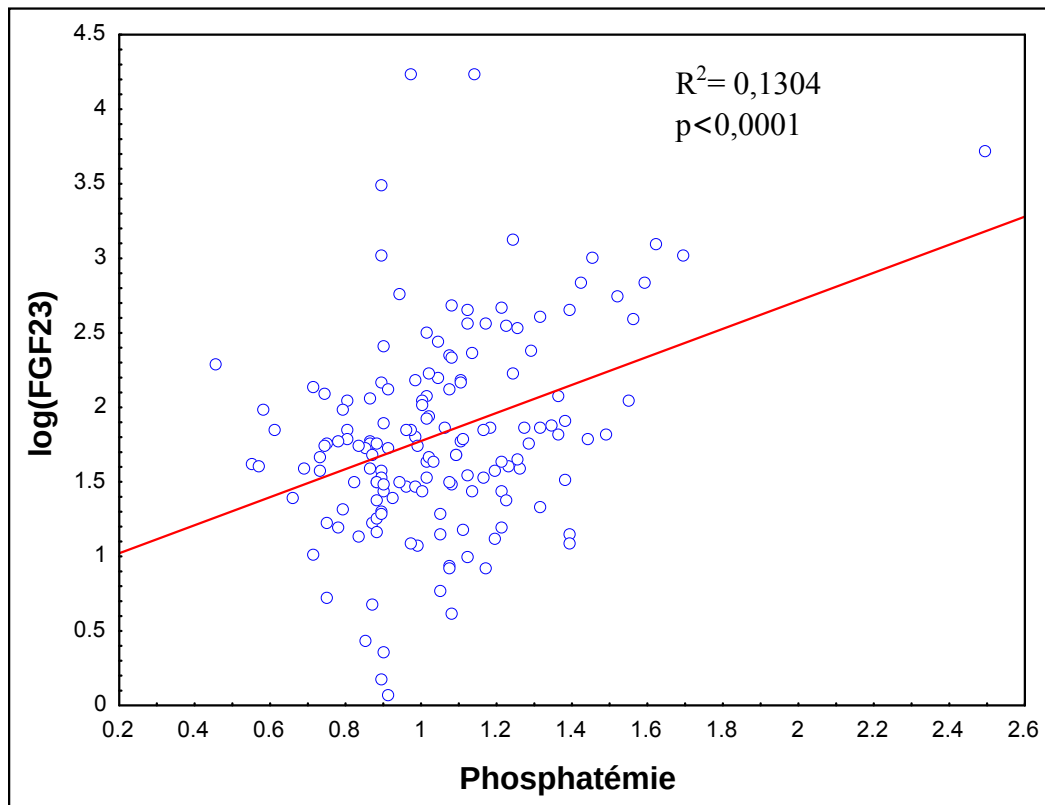


3.2.2. Analyses statistiques :

Nous avons analysé les corrélations qui pouvaient exister entre le FGF23 traduit en logarithme décimal et les variables suivantes : Pi, PTH et calcitriol. Les résultats sont traduits par les graphiques et tableaux suivants.

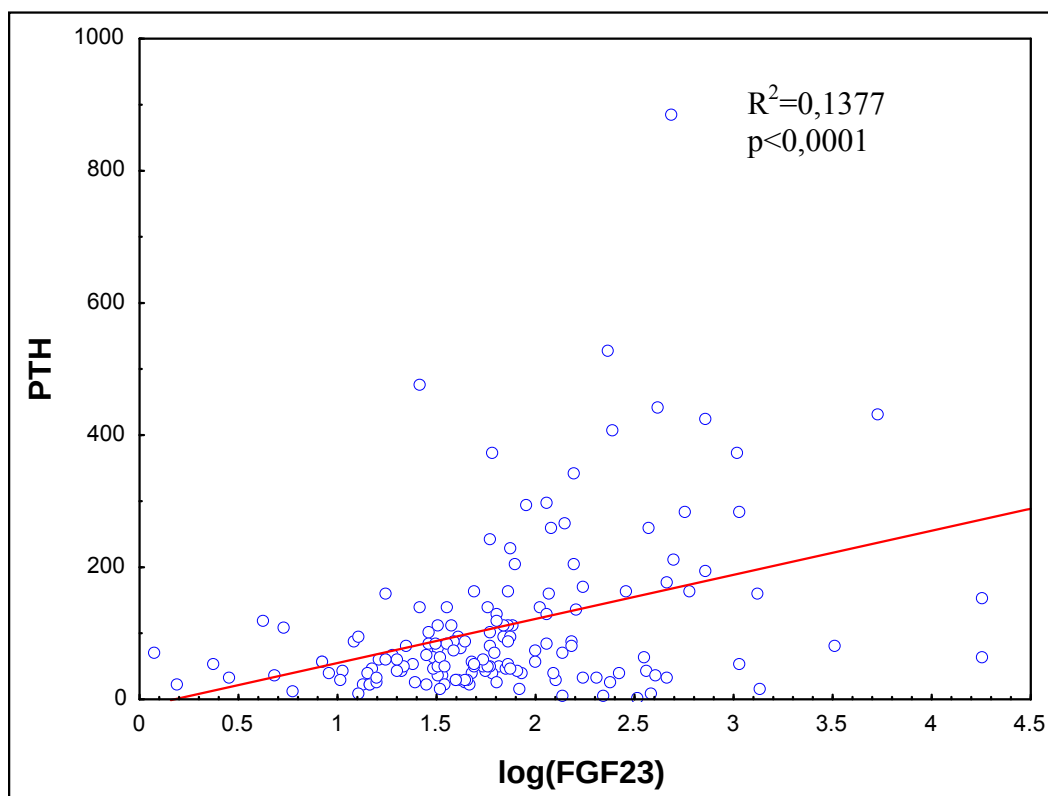
Les analyses ont été effectuées par régression linéaire et le test Student. La valeur R^2 est le coefficient de détermination de la régression linéaire et la valeur p est le seuil à partir duquel on considère que la différence observée dans une comparaison est statistiquement significative, c'est-à-dire avec une faible chance d'être due au hasard: on dit que l'hypothèse nulle est rejetée.

Le premier graphique nous montre la régression linéaire entre le FGF 23 et la phosphatémie. La valeur phosphatémie est ici la valeur dépendante.



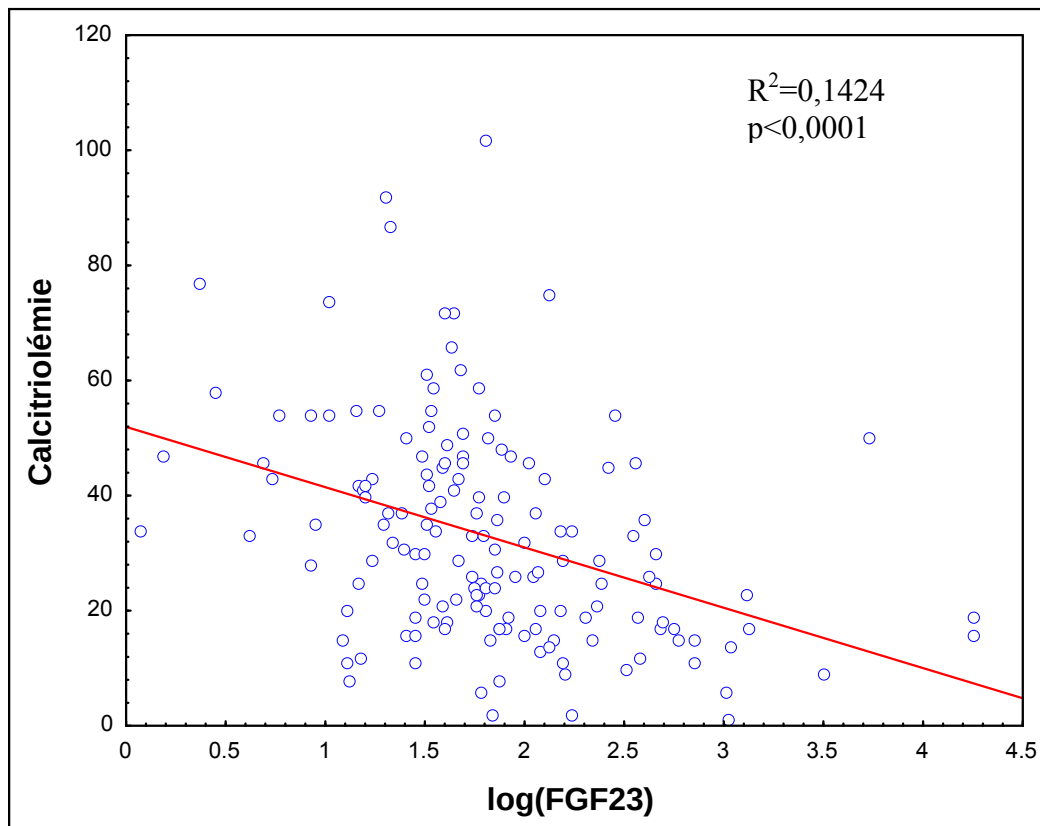
On retrouve une nette corrélation positive entre hyperphosphatémie et augmentation de FGF 23.

Sur le graphique suivant, on regarde l'évolution de FGF 23 en fonction de la PTH. Ici la valeur dépendante est le FGF 23.



De même que pour la phosphatémie, le FGF 23 est corrélé de manière significative et positive avec la PTH au cours de l'insuffisance rénale chronique.

Enfin, on observe l'évolution de FGF 23 avec le calcitriol. La valeur dépendant reste ici le FGF 23. Au contraire de ce qu'on observe pour la phosphatémie et la PTH, on a ici une corrélation tout aussi significative mais négative entre le FGF 23 et le calcitriol. L'augmentation du FGF 23 s'accompagnant d'une baisse de la calcitriolémie lorsque la fonction rénale se dégrade.



4. DISCUSSION :

4.1. Analyse des résultats :

Au cours de l'insuffisance rénale chronique, le FGF 23 est corrélé de manière significative et positive à la PTH et au phosphate. Par contre, il varie de façon inverse avec le calcitriol qui lui diminue lorsque la fonction rénale se dégrade. Le FGF 23 augmente au fur et à mesure que la fonction rénale décline. Il augmente même très tôt, avant même l'apparition d'autres anomalies biologiques et cliniques.^{21,30,50,62}

La baisse de la fonction rénale modifie l'axe PTH-calcitriol. Cela se traduit par une baisse de la synthèse de calcitriol qui contribue à diminuer l'absorption intestinale de calcium. L'hypocalcémie ainsi provoquée, stimule la synthèse de PTH par l'intermédiaire des récepteurs calciques situés dans les glandes parathyroïdes. La baisse du calcitriol conduisant également à la synthèse de PTH. En réponse à cette stimulation, la PTH va augmenter la calcémie et le phosphate en agissant au niveau de l'os. Elle va stimuler la synthèse de calcitriol en activant la 1α -hydroxylase dans le rein. Enfin, elle va inhiber le cotransporteur Na-Pi pour baisser la réabsorption de phosphate favorisant ainsi la phosphaturie. Ces mécanismes de régulation sont valables tant que la fonction rénale reste suffisante. Aux stades sévères de l'insuffisance rénale chronique, ces mécanismes ne sont plus valables entraînant une hypocalcémie, une hyperphosphatémie.¹⁰

- Phosphatémie : Dans la population des insuffisants rénaux, on retrouve la relation entre le FGF 23 et le phosphate avec une nette augmentation du FGF 23 lorsque la phosphatémie augmente. Dans la littérature, on retrouve ces mêmes résultats. L'augmentation du FGF 23 dans l'insuffisance rénale chronique est d'autant plus importante que le nombre de néphrons diminue.¹⁸ Le FGF 23 est la principale hormone phosphaturiante qui permet de maintenir la phosphatémie dans ses valeurs normales.

- PTH : On note également une augmentation de la PTH lorsque le FGF 23 augmente dans le groupe des insuffisants rénaux. L'axe PTH-calcitriol est l'axe hormonal permettant de maintenir le calcium sérique. Dans cet axe, la PTH est la principale hormone régulatrice du calcium et va cibler le rein afin de stimuler la synthèse de calcitriol et la réabsorption de calcium. Chez un insuffisant rénal, la PTH n'est plus hypophosphatémiante mais au contraire majore la phosphatémie. Elle libère le phosphate à partir de l'os qui se lie au calcium et précipite ensuite. Ainsi, le calcium n'augmente pas et ne freine pas la PTH qui elle-même, ne diminue pas la réabsorption tubulaire de phosphate qui est déjà très basse compte tenu de la baisse du DFG.

Au-delà de ces résultats, ce qui est important de comprendre, c'est le rôle que peut tenir chaque facteur et en particulier le FGF 23 dans le développement des complications dans l'insuffisance rénale chronique. Il s'agit principalement de l'hyperparathyroïdie secondaire et des complications cardiovasculaires.

4.2. Conséquences rénales :

Au cours de l'insuffisance rénale chronique, les patients développent une hyperphosphatémie et une hyperparathyroïdie secondaire. L'hyperparathyroïdie secondaire est un mécanisme servant à contrôler les concentrations de calcium, de phosphate et du calcitriol.

L'hyperparathyroïdie favorise l'augmentation de la phosphatémie du fait de l'impossibilité d'ajuster l'élimination urinaire de phosphate à sa libération osseuse. Dans ce contexte, l'hyperparathyroïdie est un phénomène qui s'auto entretient. L'hyperphosphatémie diminuant la calcémie ionisée stimulant, elle, la sécrétion de PTH.

Plus précisément, au stade initial de l'insuffisance rénale, les glandes parathyroïdes génèrent un tissu multi glandulaire en réponse à l'hypocalcémie chronique, la baisse du calcitriol et à l'hyperphosphatémie.¹⁷ A ce stade, l'hyperphosphatémie engendre une diminution adaptative de la production rénale de calcitriol ainsi qu'une diminution de la réabsorption du phosphate dans les néphrons fonctionnels. Le FGF 23 jouant son rôle phosphaturiant afin d'abaisser la phosphatémie. Ce mécanisme de régulation permet au final d'obtenir une phosphatémie normale ou basse à ce stade.

Cependant, lorsque le DFG est inférieur à 25 ml/min et malgré l'hyperparathyroïdie, une hyperphosphatémie s'installe.^{21,27,44} La réduction néphronique aggrave la diminution de la synthèse de calcitriol avec l'apparition d'une hypocalcémie par baisse de l'absorption intestinale.

La diminution du calcitriol, l'hypocalcémie et l'hyperphosphatémie au cours de l'insuffisance rénale, stimulent la production et la sécrétion de la PTH. Le FGF 23 va contribuer à aggraver l'hyperparathyroïdie. Et plus l'hyperparathyroïdie est sévère, plus les concentrations de FGF 23 sont élevées. Il va baisser le calcitriol par activation de la 24-hydroxylase. A noter qu'une résistance osseuse à l'effet de la PTH se développe dans les premiers stades de l'insuffisance rénale, participant à l'hypocalcémie et au développement d'une hyperparathyroïdie secondaire. Enfin, le nombre de récepteurs pour la vitamine D et le calcium diminuent au niveau des cellules parathyroïdiennes au cours de l'insuffisance rénale les rendant plus résistantes à l'action de la vitamine D et du calcium.

Afin de mieux comprendre le rôle de FGF 23, suite à une parathyroïdectomie totale, on observe une baisse de FGF 23 en quelques jours. De plus, le fait de baisser la PTH suite à une parathyroïdectomie totale ou de baisser la phosphatémie après injection de sevelamer (médicament qui, en fixant le phosphate dans l'intestin, réduit l'absorption digestive de ce dernier, ce qui contribue à l'abaissement de la phosphatémie) diminue la concentration de FGF 23 circulant. Cependant, chez ces modèles animaux parathyroïdectomisés, l'injection secondaire de PTH n'augmente pas le FGF 23. De plus, aucune expression de FGF 23 n'a été retrouvée dans les glandes parathyroïdes ayant subies une ablation chirurgicale suggérant que ces mêmes glandes ne sont pas la source de l'augmentation du FGF 23. Cela supposerait que ce serait un autre facteur sécrété par les glandes parathyroïdes et non la PTH même qui régulerait la concentration de FGF 23.^{18,26,43}

En ce qui concerne Klotho, les limites imposées par les actuelles méthodes de mesure des taux circulants de Klotho font que l'on n'a pas encore établi une association de l'insuffisance rénale avec une baisse de Klotho. Cependant, Klotho étant synthétisée dans le rein, la baisse de la fonction rénale suggérerait une baisse de l'expression rénale de Klotho. L'augmentation de FGF 23 retrouvée dans l'insuffisance rénale et dans les modèles *knockout* Klotho peut faire penser à mécanisme commun.⁵⁰

4.3. Conséquences cardio-vasculaires :

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité chez les patients hémodialysés. L'hyperphosphatémie ainsi qu'un bilan phosphocalcique élevé sont un facteur de risque important dans le développement de complications cardiovasculaires et la formation de calcifications.^{9,17} Les valeurs élevées de la PTH représentent également un facteur de risque de mortalité cardiovasculaire. La dialyse elle-même est responsable de l'augmentation des maladies cardiovasculaires chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

Du point de vue histologique, il y a deux types de calcifications vasculaires. D'une part, il y a la maladie athéromateuse typique qui touche les gros vaisseaux associée à une hyperplasie de l'intima. D'autre part, il y a les calcifications appelées calcifications de Moenckeberg. Elles touchent les vaisseaux périphériques au niveau de la media en particuliers chez les patients diabétiques ou en insuffisance rénale chronique.

Différents facteurs associés à une insuffisance rénale chronique représentent un risque potentiel de calcification vasculaire. L'hypercalcémie, l'hyperphosphatémie et surtout le produit phosphocalcique induisent un processus de calcification.

Le rôle de FGF 23 dans l'apparition de calcifications vasculaires a été étudié dans la littérature. Ces patients étaient tous hémodialysés. Ils se différenciaient par le fait qu'ils soient diabétiques ou pas. Tout d'abord, il en ressort que les concentrations plasmatiques de FGF 23 ne sont pas significativement différentes entre les deux groupes. En ce qui concerne les calcifications de l'aorte, non seulement les concentrations de FGF 23 ne différaient pas d'un groupe à l'autre mais également le produit phosphocalcique. Ceci indique que le FGF 23 n'a pas d'effet dans le développement de ces calcifications. Par contre, on retrouve une corrélation significative avec les patients atteints de calcifications périphériques. Ceci signifie que FGF 23 pourrait tenir un rôle dans le développement de ces calcifications. La phosphatémie, la calcémie et le produit phosphocalcique jouent eux, un rôle important dans le développement de ces calcifications périphériques. Cependant FGF 23 aurait une action spécifique et indépendante de son action sur le bilan phosphocalcique.¹⁹

4.4. Hémodialyse :

Nous l'avons vu précédemment, la mortalité précoce chez les insuffisants rénaux est d'origine cardio-vasculaire. Au-delà des insuffisants rénaux chroniques, il y a aussi le cas des patients hémodialysés. Dans cette situation, on a encore moins de certitudes quant au rôle précis que pourrait tenir le FGF 23.

On sait que les concentrations plasmatiques de FGF 23 chez des patients insuffisants rénaux dialysés sont supérieures à celles retrouvées chez les patients non dialysés.^{16,56} Les taux de FGF 23 sont non seulement élevés chez ces patients hémodialysés mais surtout quelque soit la valeur de la phosphatémie, élevée, normale voire basse. Ceci tend à prouver que l'hyperphosphatémie ne peut être le mécanisme augmentant le FGF 23 chez les patients hémodialysés ayant une phosphatémie normale ou basse. Une partie de se FGF 23 pourrait provenir d'une accumulation au sein de l'organisme due à une fonction rénale quasi-résiduelle chez ces patients.⁵⁶

De plus, il a été prouvé récemment que le FGF 23 n'était pas filtré par les membranes de dialyse. C'est-à-dire que les concentrations de FGF 23 n'étaient pas diminuées après des séances de dialyse. La possibilité que le rein participe à l'élimination de FGF 23 est donc une possibilité. D'autant plus que le FGF 23 a été retrouvé dans les urines chez des patients volontaires sains.⁵⁶

Une récente étude a également montré chez ces patients atteints d'une hyperparathyroïdie secondaire avec des taux de PTH supérieurs à 300 pg/mL, les taux de FGF 23 représentaient de meilleurs marqueurs prédictifs d'un éventuel succès du traitement par calcitriol afin de baisser la PTH, que les taux de PTH eux-mêmes avant le traitement. L'injection de calcitriol est un traitement connu de l'hyperparathyroïdie secondaire due à l'insuffisance rénale. Or, l'injection de calcitriol augmente la concentration de FGF 23. Ceci confirme le rôle du calcitriol dans la régulation du FGF 23.³⁴

Une autre étude toujours effectuée chez des patients dialysés mais avec des taux de PTH inférieurs à 300 pg/mL a montré que le FGF 23 était un facteur prédictif de l'hyperparathyroïdie réfractaire.^{18,33}

Il faut maintenant savoir si le FGF-23 est responsable de la surmortalité ou s'il est simplement un marqueur. Il semblerait qu'il s'agisse plutôt d'un marqueur.¹³

Enfin, la déminéralisation osseuse est fréquente chez les patients dialysés. Les mécanismes exacts ne sont pour le moment pas complètement élucidés. Une récente étude n'a pas retrouvée de corrélation entre le FGF 23 et la minéralisation de la masse osseuse. Il n'y aurait pas d'effet direct de FGF 23 sur la minéralisation osseuse chez ces patients dialysés.⁵⁶

Par contre, plusieurs études ont observé une relation entre calcémie, phosphatémie et produit phosphocalcique d'une part et mortalité d'autre part chez les patients dialysés.

5. CONCLUSION :

Les résultats obtenus et toutes les études précédentes, ont clarifié le rôle essentiel de FGF 23 dans l'homéostasie du phosphate. Le FGF 23 est bien une nouvelle hormone régulatrice du métabolisme phosphocalcique tant chez le sujet sain que chez l'insuffisant rénal chronique.

Les anomalies biologiques impliquant le phosphate, le calcitriol, le calcium et la PTH ont des conséquences fondamentales dans l'insuffisance rénale chronique en termes de morbi-mortalité. La découverte de FGF 23 est une nouvelle clé dans la compréhension des mécanismes de régulation et dans la survenue des complications dans l'insuffisance rénale chronique. Il faut noter également qu'à partir de maladies génétiques relativement isolées, on a pu faire le lien avec une pathologie plus courante qu'est l'insuffisance rénale chronique. Elles ont également permis de mieux cibler ses mécanismes d'action et ses effets. L'identification récente de Klotho comme corécepteur de FGF 23 nous a permis d'observer de nouveaux modes d'interaction entre les différents membres de la famille FGF et les récepteurs FGFR.

Le fait que FGF 23 augmente dans les premiers stades de l'insuffisance rénale, avant même l'apparition de perturbations du bilan phosphocalcique, fait de cette hormone un facteur central dans l'apparition de l'hyperparathyroïdie secondaire. Les stimuli permettant son augmentation ne sont pas totalement élucidés. Cependant, cette augmentation pourrait être une réponse adaptée à l'augmentation de la phosphatémie et à la baisse du calcitriol.

Il pourrait servir de marqueur précoce des perturbations initiales du métabolisme phosphocalcique et peut-être de pouvoir ainsi les corriger ou de modifier l'évolution de l'insuffisance rénale chronique voire de ses complications cardio-vasculaires.

Elle participe également à la genèse de l'hyperparathyroïdie secondaire dans l'insuffisance rénale chronique. On sait que le FGF 23 prédit le risque d'hyperparathyroïdie réfractaire chez le dialysé. On toucherait là directement le patient dans son quotidien d'insuffisant rénal et dans l'évolution de sa maladie.

On se rend mieux compte de l'impact que pourrait avoir cette hormone pour tous ces patients.

Cependant, plusieurs questions demeurent :

- Plusieurs résultats suggèrent que la phosphatémie est l'un des régulateurs du FGF 23. On ne sait pas comment ni où les variations de la phosphatémie sont elles captées dans l'organisme pour entrainer une régulation du FGF 23.

- Son augmentation représente-t-elle une réponse adaptée afin d'atténuer les effets de l'hyperphosphatémie ou est-il un facteur aggravant des complications de l'insuffisance rénale voire les deux à la fois ?

- L'axe Klotho-FGF 23 est indispensable à l'action de FGF 23. Les mécanismes de cette association ne sont pas totalement élucidés à ce jour ainsi que les signaux intracellulaires induits par cette association.

- Dans quelle mesure le complexe FGF 23-Klotho intervient dans la pathogénicité des complications vasculaires dans l'insuffisance rénale chronique ? Il faut poursuivre les études afin de savoir si l'axe FGF 23-Klotho peut être une voie thérapeutique dans l'insuffisance rénale. Pour cela, il faudra connaître plus précisément leur rôle respectif dans l'insuffisance rénale chronique.

- Pourra-t-on utiliser le FGF 23 comme marqueur prédictif des complications qui surviennent dans l'insuffisance rénale chronique en pratique courante ?

Finalement, à ce jour, chez le patient insuffisant rénal chronique, un régime pauvre en phosphate reste encore indispensable afin de prévenir au mieux ces complications en attendant d'éventuelles nouvelles voies thérapeutiques.

Bibliographie :

1. Alcalde A, Sarasa M, Raldua D et al. Role of Thyroid Hormone in Regulation of Renal Phosphate Transport in Young and Aged Rats. *Endocrinology*, 1999 ; 140 : 1544-1551.
2. Bai X, Miao D, Goltzman D et al. The Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets R176Q Mutation in Fibroblast Growth Factor 23 Resists Proteolytic Cleavage and Enhances in Vivo Biological Potency. *The Journal of Biological Chemistry*, 2003 ; 278 : 9843-9849.
3. Berndt T, Craig T, Bowe A et al. Secreted frizzled-related protein is a potent tumor-derived phosphaturic agent. *The Journal of Clinical Investigation*, 2003 ; 112 : 785-794.
4. Borel J-P, Maquart F-X, Gillery P, Exposito M. *Biochimie pour le clinicien*. Paris : Frison-Roche, 1999. 394 p. 2876713160.
5. Bowe A, Finnegan R, Jan de Beur S et al. FGF-23 Inhibits Renal Tubular Phosphate Transport and IS a PHEX Substrate. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2001 ; 284 : 977-981.
6. Carpenter T. Oncogenic Osteomalacia - A Complex Dance of Factors. *The New England Journal of Medicine*, 2003 ; 348 : 1705-1708.
7. Collins M, Chebli C, Jones J et al. Renal Phosphate Wasting in Fibrous Dysplasia of Bone Is Part of a Generalized Renal Tubular Dysfunction Similar to That Seen in Tumor-Induced Osteomalacia. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2001 ; 16 : 806-813.
8. Ferrari S, Bonjour JP, Rizzoli R. Fibroblast Growth factor-23 relationship to Dietary Phosphate and Renal Phosphate Handling in Healthy Young Men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005 ; 90 : 1519-1524.
9. Fliser D, Kollerits B, Neyer U et al. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) Predicts Progression of Chronic Kidney Disease : The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2007 ; 18 : 2601-2608.

10. Fukagawa M. et Kazama J. With or without the kidney : the role of FGF 23 in CKD. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2005 ; 20 : 1295-1298.
11. Fukumoto S. Physiological regulation and disorders of phosphate metabolism—Pivotal role of Fibroblast Growth Factor 23. *Internal Medicine*, 2008 ; 47 : 337-343.
12. Guémard H. *Physiologie humaine*. 3^{ème} édition. Rueil-Malmaison : Pradel, 2001. 570 p. 2913996043.
13. Gutiérrez O, Mannstadt M, Isakova T et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *The New England Journal of Medicine*, 2008; 359 : 584-592.
14. Hattenhauer O, Traebert M, Murer H et al. Regulation of small intestinal Na-Pi type IIb cotransporter by dietary phosphate intake. *The American Physiological Society*, 1999 ; 277 : 756-762.
15. Hosogane N, Shinki T, Kasuga H et al. Mechanisms for the reduction of 24,25-dihydroxyvitamin D₃ levels and bone mass in 24-hydroxylase transgenic rats. *The FASEB journal*, 2003 ; 17 : 737-739.
16. Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuaka K et al. FGF-23 in patients with end stage renal disease on hemodialysis. *Kidney International*, 2004 ; 65 : 1943-1946.
17. Imanishi Y, Kobayashi K, Kawata T et al. Regulatory Mechanisms of Circulating Fibroblast Growth factor 23 in Parathyroid Diseases. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 2007; 11 : 32-37.
18. Imel E et Econs M. fibroblast Growth Factor 23: Roles in Health and Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005; 16 : 2565-2575.
19. Inaba M, Okuno S, Imanishi Y et al. Role of fibroblast growth factor-23 in peripheral vascular calcification in non-diabetic and diabetic hemodialysis patients. *Osteoporosis International*, 2006; 17 : 1506-1513.
20. Jonsson K, Zahradnik R, Larsson T et al. Fibroblast Growth Factor 23 in Oncogenic Osteomalacia and X-Linked Hypophosphatemia. *The New England Journal of Medicine*, 2003 ; 348 : 1656-1663.

21. Jonsson K. The role of fibroblast growth factor 23 in renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2005 ; 20 : 479-482.
22. Kazama J, sato F, Omori K et al. Pretreatment serum FGF-23 levels predict the efficacy of calcitriol therapy in dialysis patients. *Kidney International*, 2005 ; 67 : 1120-1125.
23. Khundmiri SJ, Rane MJ, Lederer ED. Parathyroid Hormone Regulation of Type II Sodium-Phosphate Cotransporters Is dependent on an A Kinase Anchoring Protein. *The Journal of Biological Chemistry*, 2003 ; 278 : 10134-10141.
24. Kukumoto S et Yamashita T. FGF23 is a hormone-regulating phosphate metabolism – unique biological characteristics of FGF23. *Bone*, 2007 ; 40 : 1190-1195.
25. Kuro-o M. Klotho as a regulator of fibroblast growth factor signaling and phosphate/calcium metabolism. *Current opinion in Nephrology and Hypertension*, 2006 ; 15 : 437-441.
26. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M et al. Regulation of Fibroblast Growth Factor-23 Signaling by Klotho. *Journal of Biological Chemistry*, 2006 ; 281 : 6120-6123.
27. Larsson T, Marsell R, Schipani E et al. Transgenic mice expressing Fibroblast Growth Factor 23 under the control of the $\alpha 1(I)$ collagen promoter exhibit growth retardation, osteomalacia and disturbed phosphate homeostasis. *Endocrinology*, 2004 ; 145 : 3087-3094.
28. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O et al. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney International*, 2003 ; 64 : 2272-2279.
29. Liu S, Guo R, Simpson L et al. Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. *The journal of biological chemistry*, 2003 ; 278 : 37419-37426.
30. Liu S et Quarles D. How Fibroblast Growth Factor 23 works. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2007; 18 : 1637-1647.

31. Liu S, Vierthaler L, Tang W et al. FGFR3 and FGFR4 Do not Mediate Renal Effects of FGF23. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2008 ; 19 : 2342-2350.
32. Murer H, Hernando N, Forster I et al. Proximal tubular phosphate reabsorption: molecular mechanisms. *Physiological reviews*, 2000 ; 80 : 1373-1409.
33. Nakanishi S, Kazama J, Ni-Kono T et al. Serum fibroblast growth factor levels factor-23 predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney International*, 2005 ; 67 : 1171-1178.
34. Nishi H, Nii-Kono T, Nakanishi S et al. Intravenous Calcitriol Therapy Increases Serum Concentrations of Fibroblast Growth Factor-23 in Dialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism. *Nephron Clinical Practice*, 2005 ; 101 : 94-99.
35. Nowicki M, Fliser D, Fode P et al. Changes in Plasma phosphate Levels Influence Insulin Sensivity under Euglycemic Conditions. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1996 ; 83 : 156-159.
36. Prié D, Huart V, Bakouh N et al. *Lithiases Rénales et Déminéralisations Osseuses dues à des anomalies du transport rénal de phosphate*. Paris : Flammarion, 2004. 320 p. Médecine-Sciences-Actualités Néphrologiques. 2-257-10816-7.
37. Quarles D. Evidence for a bone-kidney axis regulating phosphate homeostasis. *The Journal of Clinical Investigation*, 2003 ; 112 : 642-646.
38. Quarles D. FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2003 ; 285 : 1-9.
39. Razzaque M. et Lanske B. The Emerging role of fibroblast growth factor-23-klotho axis in renal of phosphate homeostasis. *Journal of Endocrinology*, 2007 ; 194 : 1-10.
40. Riminucci M, Collins M, Fedarko N et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *The Journal of Clinical Investigation*, 2003 ; 112 : 683-692.

41. Roy S, Martel J, Tenenhouse HS. Growth Hormone Normalizes Renal 1,25-Dihydroxyvitamin D₃-24-Hydroxylase gene expression but Not Na⁺-Phosphate cotransporteur (Npt2) mRNA in Phosphate-Deprived Hyp Mice. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1997 ; 12 : 1672-1680.

42. Saito H, Kusano K, Kinoshita M et al. Human Fibroblast Growth Factor-23 Mutants Suppress Na⁺-dependent Phosphate Co-transport Activity and 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ Production. *The Journal of Biological Chemistry*, 2003 ; 278 : 2206-2211.

43. Saito H, Maeda A, Ohtomo S et al. Circulating FGF-23 is Regulated by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and Phosphorus *In Vivo*. *The Journal of Biological Chemistry*, 2005 ; 280 : 2543-2549.

44. Sato t, Tominaga Y, Ueki T, Goto N et al. Total Parathyroidectomy Reduces elevated Circulating fibroblast Growth Factor 23 in Advanced Secondary Hyperparathyroidism. *American Journal of Kidney Diseases*, 2004 ; 44 : 481-487.

45. Segawa H, Kaneko I, Takahashi A et al. Growth-related Renal Type II Na/Pi Cotransporter. *The Journal of Biological Chemistry*, 2002 ; 277 : 19665-19672.

46. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y et al. FGF-23 Is a Potent Regulator of Vitamin D Metabolism and Phosphate Homeostasis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2004 ; 19 : 429-435.

47. Shimada T, Mizutani S, Muto T et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001 ; 98 : 6500-6505.

48. Silve C, Beck L. Is FGF23 the long sought after phosphaturic factor phosphatonin?. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2002 ; 17 : 958-961.

49. Soumounou Y, Gauthier C, Tenenhouse H. Murine and human type I Na-phosphate cotransporter genes : structure and promoter activity. *American Journal of Physiology – Renal Physiology*, 2001 ; 281 : 1082-1091.

50. Stubbs J, Liu S et Quarles LD. Role of Fibroblast Growth Factor 23 in Phosphate Homeostasis and Pathogenesis of Disordered Mineral Metabolism in Chronic Kidney Disease. *Seminars in Dialysis*, 2007 ; 20 : 302-308.

51. Takeda E, Hironori Y, Kunitaka N et al. Inorganic phosphate homeostasis and the role of dietary phosphorus. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2004 ; 8 : 191-200.
52. Tenenhouse H, Martel J, Gauthier C et al. Differential effects of Npt2a gene ablation and X-linked Hyp mutation on renal expression of Npt2c. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 2003 ; 285 : 1271-1278.
53. Tenenhouse H, Sabbagh Y. Novel phosphate-regulating genes in the pathogenesis of renal phosphate wasting disorders. *European Journal of Physiology*, 2002 ; 444 : 317-326.
54. Tenenhouse H et Murer H. Disorders of renal tubular phosphate transport. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2003 ; 14 : 240-247.
55. The ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nature Genetics*, 2000 ; 26 : 345-348.
56. Urena Torres P, Friedlander G, de Vernejoul MC et al. Bone mass does not correlate with the serum fibroblast growth factor 23 in hemodialysis patients. *Kidney International*, 2008 ; 73 : 102-107.
57. Vrtovsni F, Jourdain M, Cherqui G et al. Glucocorticoid Inhibition of Na-Pi Cotransport in Renal Epithelial Cells Is Mediated by Protein Kinase C. *The Journal of Biological Chemistry*, 1994 ; 269 : 8872-8877.
58. Weber T, Liu S, Indridason O et al. Serum FGF23 Levels in Normal and disordered Phosphorus homeostasis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2003 ; 18 : 1227-1234.
59. White K, Carn G, Lorenz-Deperieux B et al. Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. *Kidney International*, 2001 ; 60 : 2079-2086.
60. Yamazaki Y, Tamada T, Kasai N et al. Anti-FGF23 neutralizing antibodies show the physiological role and structural features of FGF23. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2008 ; 23 : 1509-1518.

61. Yoshida T, Yoshida N, Monkawa T et al. Dietary Phosphorus Deprivation Induces 25-Hydroxyvitamin D₃ 1 α -Hydroxylase Gene Expression. *Endocrinology*, 2001 ; 142 : 1720-1726.
62. Yu X, White K. FGF23 and disorders of phosphate homeostasis. *Cytokine Growth Factor Reviews*, 2005 ; 16 : 221-232.
63. Zierold C, Mings J, DeLuca H. Parathyroid hormone regulates 25-hydroxyvitamin D₃-24-hydroxylase mRNA by altering its stability. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001 ; 98 : 13572-13576.

Résumé :

Le phosphate est un élément essentiel du métabolisme des cellules. Les principaux facteurs de régulation connus sont la PTH, les apports alimentaires, le calcitriol. De nouveaux facteurs ont été découverts appelés phosphatonines. Le plus connu à ce jour est le FGF 23. On le retrouve essentiellement dans l'os. Seule sa forme intacte est active et son principal organe cible est le rein. Il nécessite des récepteurs et des cofacteurs pour fonctionner. Le plus important est le FGFR1c en association avec Klotho. Il a une action hypophosphatémiant et phosphaturiant.

Une étude a été réalisée auprès de 344 patients afin de déterminer son évolution au cours de l'insuffisance rénale chronique. Le recrutement s'est effectué dans l'unité des explorations rénales du service d'explorations fonctionnelles de l'hôpital Bichat à Paris.

Les résultats montrent une augmentation du FGF 23 quand le DFG baisse ainsi qu'une corrélation positive entre le FGF 23, la phosphatémie et la PTH dans l'insuffisance rénale chronique. Le FGF 23 intervient dans le développement d'une hyperparathyroïdie secondaire au cours de l'insuffisance rénale chronique au même titre que la calcémie, le calcitriol et la phosphatémie. Un axe FGF 23/Klotho se dessine dans la régulation de la phosphatémie au cours de l'insuffisance rénale chronique et dans l'apparition de complications, notamment cardiovasculaires, principales responsables de la mortalité chez ces patients. Cependant, l'implication exacte de FGF 23 n'est pour le moment pas bien connue.

Par contre, il serait indépendant dans la mortalité des hémodialisés et serait simplement un marqueur.

Plusieurs interrogations demeurent comme son action exacte avec Klotho, ses organes cibles et son rôle précis au cours de l'insuffisance rénale. C'est en tout cas une perspective d'avenir pour tous les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

Mots clés : FGF 23, hormone, Klotho, parathormone, phosphate, calcitriol, insuffisance rénale chronique.