

# NOUVEAUTÉS À PROPOS DU MÉTABOLISME DU PHOSPHORE

P. DELANAYE (1) , J-M KRZESINSKI (2)

**RÉSUMÉ :** Le phosphore circule dans le sang principalement sous forme de phosphate, anion principalement intracellulaire et indispensable à l'organisme, notamment via son rôle dans la production d'énergie sous forme d'ATP. Dans le plasma, seul le phosphore inorganique (Pi) est mesuré. Seront abordées dans cet article les régulations du Pi au niveau intestinal, osseux et surtout rénal. Des avancées ont vu le jour ces dernières années concernant nos connaissances des différents cotransporteurs sodium-phosphore (Na-Pi) dont les mécanismes moléculaires de régulation seront abordés. Enfin, sera analysée la physiologie du Pi à travers différents exemples cliniques.

## INTRODUCTION

Le phosphore est un élément indispensable à l'organisme, car il intervient dans de nombreuses réactions cellulaires, notamment dans la glycolyse et la phosphorylation oxydative qui sont les principales sources d'ATP.

Le phosphore est également important pour des métabolismes aussi essentiels que la synthèse d'ADN, d'ARN, la gluconéogenèse et la minéralisation osseuse. Il nous a paru intéressant d'en revoir les mécanismes de contrôle intervenant dans le maintien d'un taux plasmatique normal.

## MÉTABOLISME DU PHOSPHORE

Le phosphore est principalement présent dans l'os sous forme d'hydroxyapatite (85 %) et dans le compartiment intracellulaire (14%) (1,2). La concentration plasmatique du phosphore représente moins de 1 % des réserves corporelles totales qui sont estimées à 700-800 grammes (3). La régulation du pool plasmatique de phosphore est résumée dans la figure 1.

Dans le plasma, le phosphore est présent sous forme organique (phospholipides, phosphoprotéines...) et inorganique (Pi). Le Pi circule sous forme de composés de l'acide orthophosphorique ( $H_3PO_4$ ) dont l'équilibre est régi par le pH sanguin selon l'équation :  $H_3PO_4 \rightleftharpoons H^+ + H_2PO_4^- \rightleftharpoons 2H^+ + HPO_4^{2-} \rightleftharpoons 3H^+ + PO_4^{3-}$ . A pH 7,4, le rapport de  $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$  est de 1,4. Par ailleurs, rappelons que chaque millimole de  $PO_4$  contient 31 mg de Pi élément. Dans la plupart des laboratoires, seul Pi est mesuré. Il est peu lié aux protéines (moins de 12 %) mais peut être complexé au calcium et au magnésium. La valeur normale

## NEWS ABOUT PHOSPHORUS METABOLISM

**SUMMARY :** Phosphorus is mainly present in the serum as phosphate which is the principal intracellular anion, essential for the organism, in particular through its role in the production of ATP. In plasma, only inorganic phosphorus (Pi) is measured. In this article, we will review new information about the regulation of Pi at the intestinal, osseous and mainly renal levels. The various cotransporters sodium-phosphorus (Na-Pi) will also be examined and the molecular regulation mechanisms approached. Finally, illustration of Pi physiology will be given through various clinical examples.

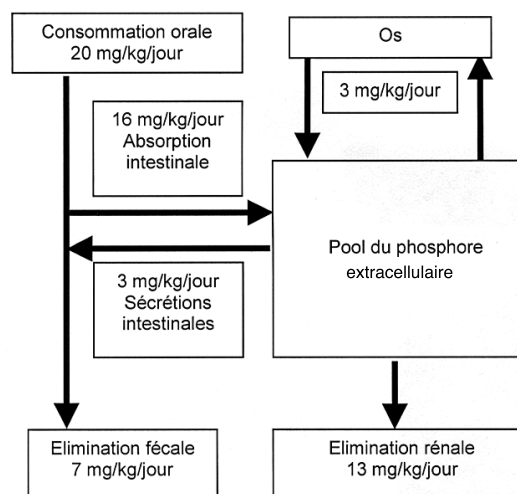
**KEYWORDS :** Phosphorus - Cotransporter Na-Pi - Parathormone - Hypophosphatemia - Hyperphosphatemia

plasmatique du Pi est de 25 à 45 mg/L (ou 0,85 à 1,45 mmol/L) chez l'adulte. Ces valeurs sont plus élevées chez l'enfant (40 à 60 mg/L) et il existe, par ailleurs, une variation circadienne (taux maximal de Pi à 4h00 du matin et minimal 7h plus tard, la différence entre les deux extrêmes pouvant atteindre 10 mg/L) (1-4).

## COTRANSPORTEURS DU PHOSPHORE

Au niveau rénal, l'absorption tubulaire du phosphore filtré dépend de cotransporteurs sodiques utilisant l'ATP produit par une pompe Na/K-ATPase controlatérale.

De nombreux progrès ont été réalisés quant à la compréhension du métabolisme du phosphore. La connaissance des cotransporteurs de cet ion en a été un des plus importants. Le rein, l'os et l'intes-



Adapté de Schiavi et Kumar, *Kidney Int*, 2004, 65.

Figure 1. Métabolisme du phosphore

(1) Assistant au service de Néphrologie du CHU Sart Tilman, Domaine Universitaire B35, 4000 Liège  
(2) Professeur de Clinique, Agrégé, Chef de Service de Néphrologie et Hypertension artérielle C.H.U Sart Tilman.

TABLEAU I : CARACTÉRISTIQUES DES DIFFÉRENTS COTRANSPORTEURS SODIUM-PHOSPHORE.

Nom	Nombre d'acides aminés	Gène	Localisation	Rôle principal	Régulation
Type 1	465	6	Rein Foie Cerveau	Canal anionique	Aucune
Type 2a (Npt2a)	637 à 653	5	Rein	Régulation rénale du Pi	PTH, Pi dans l'alimentation pH
Type 2b (Npt2b)	637 à 690	4	Poumon Intestin Pancréas Glandes	Régulation intestinale du Pi	Pi dans l'alimentation
Type 2c (Npt2c)	637 à 690	?	Rein	Rôle lors de la croissance	pH
Type 3 (pit 1)	648 à 681	2	Ubiquitaire	Transport transcellulaire de Pi, minéralisation	?
Type 3 (pit 2)	648 à 681	8	Ubiquitaire	Idem	?
Type 4	?	?	Cerveau	?	?

tin sont les principaux sites de contrôle du taux plasmatique de Pi. Au niveau cellulaire, ce sont les cotransporteurs Na/Pi qui jouent un rôle régulateur central. Ils sont pour la plupart des "dissipateurs d'énergie", utilisant l'ATP d'une pompe Na/K-ATPase controlatérale.

Quatre variétés de cotransporteurs ont été décrites à ce jour (Tableau I).

1) La première variété de cotransporteur dit de type 1 a été décrite en 1991. Il est principalement exprimé dans le rein au niveau de la membrane en bordure de brosse du tube contourné proximal. Ce cotransporteur Na/Pi électroneutre (transport d'un Pi et d'un Na<sup>+</sup>) pourrait fonctionner comme un canal anionique au sens plus large du terme (5).

2) Le groupe des cotransporteurs de type 2 comprend en fait trois types de cotransporteurs génétiquement différents, mais phénotypiquement très proches.

a) Le cotransporteur de type 2A ou Npt2A est exprimé quasi exclusivement dans le rein avec une concentration maximale dans le tube contourné proximal et moindre dans la *pars recta*. C'est ce cotransporteur de type 2A (qui transporte 3 Na<sup>+</sup> et 1 Pi) qui est le plus impliqué et le plus étudié dans la régulation rénale du phosphate. L'activité de ce transporteur au niveau rénal est influencée par la PTH, le pH et la quantité de Pi dans l'alimentation (6,7).

b) Le cotransporteur de type 2B est morphologiquement fort semblable à celui de type 2A. Il transporte aussi 3 Na<sup>+</sup> et 1 Pi. Chez l'homme, il est exprimé dans le poumon (pneumocyte de

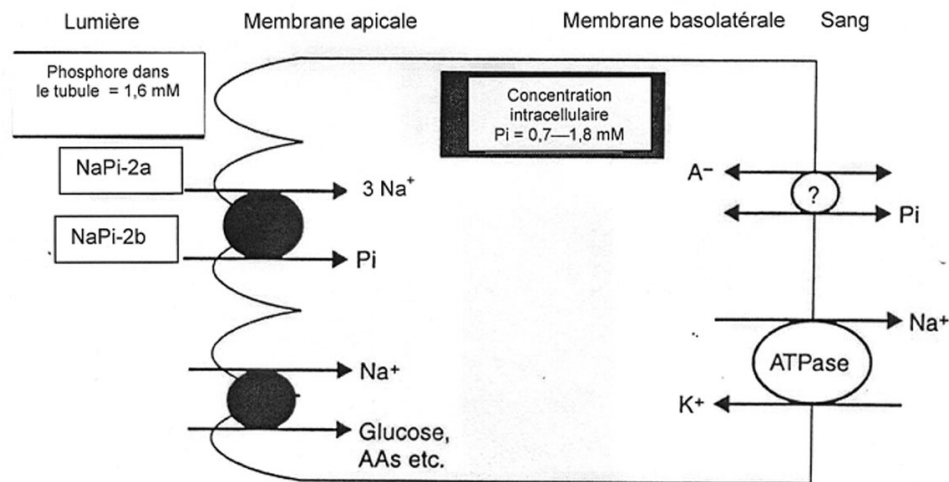
type 2), l'intestin (bordure en brosse des entérocytes), le pancréas, le thymus, la prostate, les testicules, les glandes salivaires et mammaires. Il semble particulièrement important pour la réabsorption intestinale du Pi (5,8,10).

c) Récemment, un troisième type de cotransporteur de type 2 a été décrit (cotransporteur de type 2C). Il est présent uniquement dans le rein au niveau de la membrane apicale des cellules du tube proximal. Il est électroneutre (transport de 1 Na<sup>+</sup> et 1 Pi), fort dépendant du pH (plus actif si alcalose), mais non influencé par la quantité de Pi dans la nourriture. Son rôle pourrait être plus important en période de croissance pendant laquelle les besoins en Pi sont majorés. (5,9,10).

3) Les cotransporteurs de type 3 (aussi appelés Pit 1 et Pit 2) ont été identifiés au départ comme récepteurs de rétrovirus. Ils transportent probablement plus d'un Na<sup>+</sup> avec 1 Pi. Ces cotransporteurs sont exprimés de manière ubiquitaire. Au niveau du rein, on pense que cette protéine pourrait être le transporteur de Pi situé au niveau de la membrane baso-latérale des cellules tubulaires. Au niveau osseux, ce transporteur semble impliqué dans le processus de minéralisation (10).

4) Les cotransporteurs de type 4 chez l'homme ont été localisés quasi exclusivement dans le cerveau et leur rôle dans le métabolisme général du phosphate apparaît donc limité (10).

Si les différents cotransporteurs Na/Pi au niveau de la membrane apicale des cellules épithéliales rénales ou intestinales ont été bien étu-



A<sup>-</sup> : anion  
 AA : acide aminé  
 NaPi-2a : transporteur au niveau du tube proximal  
 NaPi-2b : transporteur au niveau de l'intestin grêle

Transfert de Pi au niveau de la cellule intestinale (avec le transporteur de type 2A) et au niveau de la cellule tubulaire du tube contourné proximal. L'activité de ces cotransporteurs au niveau apical dépend de l'énergie fournie par la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> située au niveau baso-latérale. Le transport vers le sang de Pi au niveau intracellulaire et au niveau de la membrane baso-latérale restent hypothétiques.

Figure 2. Transport du phosphate rénal et intestinal

diés, le transport de Pi au niveau intracellulaire, puis de la cellule vers le plasma à travers la membrane baso-latérale restent très peu connus (rôle du cotransporteur de type 3 et/ou échangeur Pi-anion) (figure 2) (7).

### RÉGULATION INTESTINALE ET OSSEUSE DE LA PHOSPHATÉMIE (FIG. 1)

Un régime normal de type occidental a un contenu en phosphates qui peut varier de 800 à 1.600 mg/jour dont 60 à 65% seront réabsorbés principalement au niveau de l'intestin grêle. Les phosphates sont retrouvés dans quasiment tous les aliments (et principalement dans les produits laitiers, la viande, les céréales) à tel point que les hypophosphatémies liées à un déficit d'apport ou de réabsorption sont rares. Il existe une absorption passive indépendante du sodium, dont le flux, non saturable, est dépendant du gradient de concentration en phosphates et une absorption active plus complexe et sujette à régulation. Le flux actif de phosphates est assuré par des cotransporteurs Na/Pi (type 2B) qui sont situés au niveau apical de la cellule entérocyte. Les transporteurs de type 2A et de type 3 seraient également présents.

La vitamine D dihydroxylée et le régime riche en phosphates (via notamment une stimulation

de la synthèse de vitamine D) augmentent l'absorption intestinale en agissant directement sur le cotransporteur Na/Pi de type 2B. D'autres facteurs semblent influencer l'activité de ce transporteur : l'EGF (pour "Epithelial Growth Factor"), les corticoïdes, les hormones thyroïdiennes, la stanniocalcine (voir ci-dessous). La PTH n'a que peu d'effet direct sur l'absorption intestinale de Pi, mais agit indirectement via son rôle sur la synthèse de vitamine D dihydroxylée. Rappelons que les complexes formés, calcium-Pi ou magnésium-Pi, observés par exemple lors de la prise d'antiacides, ne sont que peu absorbés (1,2,5,8).

Au niveau osseux, le phosphore est nécessaire à l'ostéogenèse et serait transféré dans les ostéoblastes via un cotransporteur Na/Pi probablement de type 3. Différentes hormones régulent d'ailleurs ce cotransporteur (PTH et "insulin-like growth factor" (IGF1)). On retrouve également deux types de transporteur Na/Pi au niveau des ostéoclastes qui semblent être de type 3 et de type 2A (6,11,12).

### RÉGULATION DU PHOSPHORE AU NIVEAU RÉNAL

Le rein est le principal site de régulation fine de la concentration plasmatique de Pi. La quan-

tité de Pi excrétée au niveau rénal se situe normalement aux alentours de 20 à 30 mmol/24 heures (soit de 600 à 900 mg) (clairance de phosphate < 15 ml/min; fraction excrétée de Pi de 10 à 20 %) (13).

Le tube proximal est le principal site de réabsorption du Pi puisque 60 % sont réabsorbés au niveau de sa partie contournée et 15 % au niveau de la partie droite. Les 10 à 15 % restants sont réabsorbés dans les parties plus distales du néphron, mais les mécanismes et la régulation à ce niveau restent peu connus. Il n'y a pas de sécrétion tubulaire de Pi (6,10).

Au niveau de la partie apicale de la cellule, les transporteurs de type 1 (15 %), de type 2 (84 %) et de type 3 (1 %) sont retrouvés. Les cotransporteurs de type 3, bien que minoritaires, sont présents tout le long du néphron alors que les cotransporteurs de type 1 et 2 sont principalement concentrés au niveau du tube proximal. Comme nous l'avons déjà dit, c'est le cotransporteur de type 2A (Npt2A) qui est le principal lieu de régulation de la phosphatémie. Les cotransporteurs de type 1 et 3 ne peuvent d'ailleurs pas compenser l'absence du récepteur Npt2A, même si un processus d'adaptation semble exister (augmentation avec l'âge de l'expression des transporteurs de type 1 et 3 chez la souris mutée pour Npt2A) (6,14,15).

#### PRINCIPAUX RÉGULATEURS DE L'ABSORPTION DE PHOSPHATES AU NIVEAU RÉNAL

Ce sont le contenu en phosphate du régime et la PTH qui régissent cette absorption.

1) Un régime pauvre en phosphate chez un rat habitué à un régime riche entraîne une réelle diminution de l'excrétion rénale du phosphate (de 20 % jusqu'à moins de 1 %), et ce indépendamment des influences hormonales, et c'est le cotransporteur Npt2A au niveau du tube contourné proximal qui est impliqué (14). En cas d'une diminution aiguë du contenu en phosphate dans le régime, les cotransporteurs présents sous les membranes apicales (sous forme d'endosomes) sont mobilisés et les récepteurs déjà présents voient leur activité rendue plus efficace (on suppose par une modification du pH) (6,10,13,15). En cas de privation prolongée en phosphate, on constatera également une augmentation de la synthèse de nouveaux Npt2A (augmentation de la synthèse et de la stabilité de l'ARN messenger) (10,17).

2) La régulation de la réabsorption du phosphate au niveau rénal est également sous l'influence de différentes hormones (voir Tableau II) parmi lesquelles la PTH joue un rôle

prépondérant. La PTH a un effet phosphaturique rapide et durable. Elle provoque une internalisation du récepteur Npt2A, puis une dégradation au niveau du lysosome. Une fois l'effet de la PTH dissipé, de nouveaux transporteurs devront être synthétisés pour assurer la réabsorption du Pi (4,10,18).

3) Le rôle de la vitamine D sur l'excrétion rénale du phosphate reste mal compris et controversé (stimulation de la transcription du gène Npt2A ?) (1,19).

4) D'autres hormones sont impliquées dans la réabsorption rénale du phosphate sans que l'importance respective de ces différents facteurs soit précisée (Tableau II). Récemment, a été évoqué l'effet antiphosphaturique d'une nouvelle protéine, la stanniocalcine (protéine impliquée dans le métabolisme phosphocalcique chez le poisson), qui a la particularité chez l'homme d'être présente au niveau des tubes contournés distaux et collecteurs. Son mode d'action et sa régulation restent inconnus à ce jour (1-4,7,20-22).

5) Il existe également une régulation autocrine/paracrine de la phosphaturie. L'AMP cyclique lumineuse produite par les cellules du tube proximal sous l'influence de la PTH est dégradée en adénosine. L'adénosine est ensuite capturée par les cellules tubulaires et, par un mécanisme inconnu, inhibera la réabsorption de phosphate. Ainsi, le dipyrindamole qui inhibe ce passage d'adénosine dans les cellules tubulaires a un effet antiphosphaturique qui peut être utile en pratique clinique. La PTH stimule, via la protéine kinase C, l'enzyme clef (la 5-nucléotidase) de la catabolisation de l'AMP cyclique en adénosine (4,10,21,23,24). Deux amines, à savoir la dopamine et la sérotonine, sont également synthétisées par les cellules tubulaires proximales et

TABLEAU II : LISTE DES PROTÉINES À EFFET ANTIPHOSPHATURIQUE ET PHOSPHATURIQUE.

Effet phosphaturique	Effet antiphosphaturique
PTH et PTH related peptide	Prostaglandines
Corticoïdes	Agonistes dopaminergiques
Peptide atrial natriurétique	Insuline
Facteur de croissance épidermique	T3, T4 (hormones thyroïdiennes)
Vasopressine	IGF1 (insuline growth factor)
Glucagon	GH (hormone de croissance)
TGF $\alpha$ et $\beta$	Stanniocalcine
Calcitonine	NO
AMP cyclique, adénosine	Sérotonine
Dopamine	
Phosphatonine (FGF 23, FRP4)	

TABLEAU III : ANOMALIES GÉNÉTIQUES À L'ORIGINE D'UNE HYPHOSPHATÉMIE.

Nom	Clinique	Biologie	Protéine mutée	Gène muté
Rachitisme hypophosphatémique lié à l'X	Petite taille, rachitisme, douleurs osseuses enthésopathie, abcès dentaires, sténose spinale.	Hypophosphatémie Hyperphosphaturie Vitamine D basse PTH normale haute Calcium et calciurie normaux	PHEX (métalloprotéase)	X
Rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant	Petite taille, déformation des os	Hypophosphatémie Hyperphosphaturie Vitamine D basse PTH normale haute Calcium et calciurie normaux	Protéine convertase impliquée dans la maturation de FGF23	12
Rachitisme hypophosphatémique avec hypercalciurie	Petite taille, déformation des os	Hypophosphatémie Hyperphosphaturie Vitamine D haute Hyperparathyroïdie Calcium normal Hypercalciurie	?	?

influencent la résorption des phosphates par un mécanisme paracrine mal compris (10,21).

6) Comme nous l'avons déjà signalé, le fonctionnement du transporteur Na/Pi est extrêmement sensible aux modifications environnementales, notamment au pH mais aussi au contenu lipidique des membranes. (36,64). C'est via cette atteinte de la viscosité des membranes que l'effet phosphaturique des corticoïdes est en partie expliqué (64-66). De même, une acidification du fluide tubulaire entraîne une diminution très nette de l'activité de cotransporteurs Npt2A (1,10).

#### APPORT DE LA PATHOLOGIE À LA COMPRÉHENSION DU MÉTABOLISME DU PHOSPHORE

##### *HYPHOSPHATÉMIES*

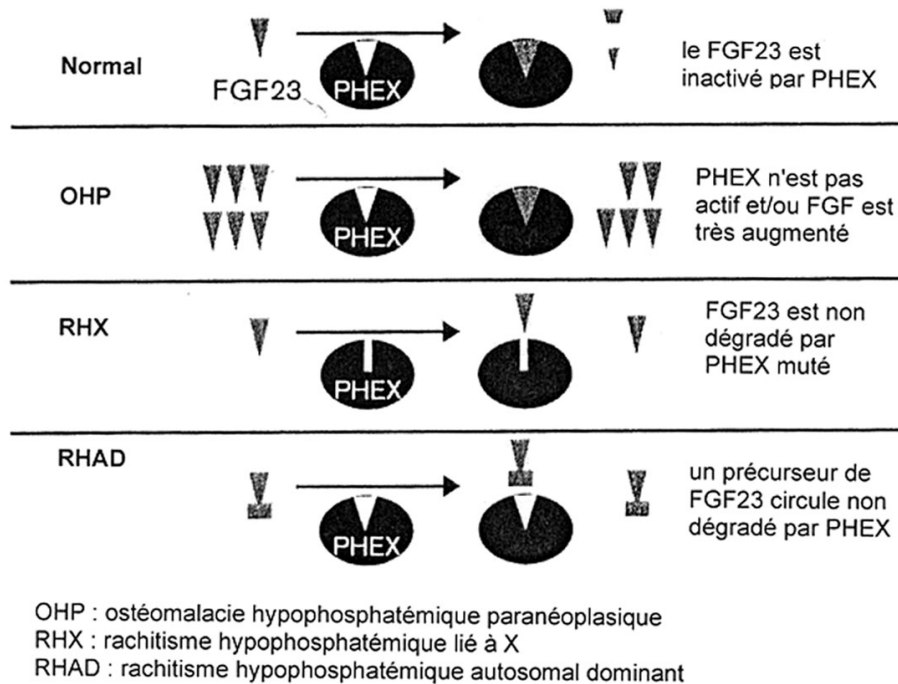
##### *Rachitisme hypophosphatémique lié à l'X (RHX)*

Le rachitisme lié à l'X est l'anomalie génétique concernant le métabolisme du phosphate qui est la plus fréquemment retrouvée (incidence 1/20.000 aux Etats-Unis). Cliniquement, la maladie peut s'exprimer de manière différente (pénétrance variable) et ce, même au sein d'une même famille. Les aspects cliniques et biologiques de cette maladie sont repris dans le tableau III. La mutation qui se situe au niveau du chromosome X ne concerne pas directement le cotransporteur Npt2A. Le gène muté, PHEX, code pour une protéine de type métalloprotéase. Cette peptidase (synthétisée principalement au

niveau de l'os, des dents et des glandes parathyroïdes - mais pas au niveau du rein) désactive normalement une autre protéine qui, elle, a un effet phosphaturique. Cette protéine que l'on a d'abord appelée "phosphatonine" agit aussi sur le cotransporteur Npt2A. Au niveau de l'os, elle aurait un rôle important dans le processus de minéralisation et son activité semble régulée par IGF1 et GH (20).

##### *Rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant (RHAD)*

Le tableau III reprend les aspects cliniques et biologiques de cette maladie génétique rare. La pénétrance du gène est variable et la transmission se fait selon un mode autosomique dominant de père à fils. Le mode d'action de cette protéine et la relation avec la protéine du gène PHEX restent incertains mais une hypothèse séduisante est avancée (figure 3) : le FGF-23 serait en fait la phosphatonine. Dans le rachitisme lié à l'X, la mutation touche la métalloprotéase qui normalement dégrade FGF-23 qui se retrouve donc en quantité anormalement haute. Dans le rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant, la mutation touche une protéine convertase impliquée dans la maturation de FGF-23. Dans ce cas, c'est la pro-préprotéine FGF-23 qui est présente et qui a un effet phosphaturique. Contrairement à la protéine FGF-23 "pure", cette pro-préprotéine n'est pas (ou peu) sensible à l'effet de la métalloprotéase produite par le gène PHEX. Elle s'accumule donc dans l'organisme (20).



Adapté de Schiavi et Moe, *Curr Opin Nephrol Hypertension*, 2002.

Figure 3. Modèle expliquant le rôle du FGF 23 dans les problèmes associant une hypophosphatémie

#### *Ostéomalacie hypophosphatémique paranéoplasique (OHP)*

Certaines tumeurs induisent une ostéomalacie (tumeur mésoenchymateuse principalement). Les patients présentent également des déformations osseuses, une fatigue musculaire, des fractures spontanées, une hypophosphatémie, une hyperphosphaturie et un taux de vitamine D anormalement bas. Le syndrome disparaît après excision de la tumeur. On suspecte que la tumeur sécrète en quantité une protéine à effet phosphaturique. Le FGF-23 a rapidement été évoqué comme étant la protéine en question. FGF-23 inhibe directement Npt2A et, par ailleurs, supprime l'activité de la 25-OH vitamine D hydroxylase, ce qui explique que dans les différentes maladies où un taux trop élevé de FGF-23 est impliqué, la concentration de vitamine D dihydroxylée sanguine soit anormalement basse. Cependant, on ne retrouve pas FGF-23 dans toutes ces tumeurs. Une autre protéine à effet phosphaturique est parfois retrouvée dans ce type de tumeur, c'est la FRP4 (pour "Frizzled-Related Protein", groupe de protéines impliqué dans l'embryogénèse et la carcinogénèse notamment) dont le rôle exact dans le métabolisme du Pi reste à préciser (elle semble également diminuer l'activité de la vitamine D).

Le terme "phosphatonine" pourrait donc regrouper plusieurs protéines différentes (20,25,26).

#### *Rachitisme hypophosphatémique avec hypercalciurie*

Cette maladie a tout d'abord été décrite dans une famille de bédouins, puis quelques cas sporadiques ont également été publiés. Nous en résumons les caractéristiques cliniques et biologiques dans le tableau III. Comme pour les autres entités que nous venons de discuter, le traitement consiste en la prise de phosphate *per os*. Par contre, dans ce cas-ci, la vitamine D doit être évitée (risque de néphrocalcinose). On a supposé en première hypothèse, que cette maladie touchait le gène codant pour le cotransporteur Npt2A, mais ceci n'a pas pu être confirmé (27).

#### *Lithiase urinaire et ostéoporose*

Récemment, Prié et al. (28) ont recruté dans une population ayant souffert de lithiase urinaire ou d'ostéoporose, 20 patients qui avaient également une hypophosphatémie et une hyperphosphaturie. Deux d'entre eux présentaient à l'état hétérozygote une mutation pour le gène Npt2A.

Cette étude confirme une fois encore le rôle important du cotransporteur Npt2A dans la

régulation du Pi et suggère que les anomalies de son métabolisme puissent intervenir dans la physiopathologie d'affections aussi fréquentes que la lithiase urinaire et l'ostéoporose.

### Hypophosphatémies acquises

Les hypophosphatémies aiguës sont le plus souvent causées soit par une augmentation subite du métabolisme cellulaire qui est avide de Pi (pour la synthèse d'ADN, de protéines, de glucose ...), soit par une alcalose respiratoire. L'augmentation du métabolisme cellulaire ou l'alcalose aboutit à un transfert de Pi extracellulaire vers la cellule, ce qui entraîne une hypophosphatémie plasmatique (alors que les réserves globales peuvent être normales).

Les hypophosphatémies sévères (< 10 mg/L) peuvent être fatales. Les principales atteintes cliniques sont cardiaques (décompensation), musculaires (atteinte du muscle lisse vasculaire avec hypotension et atteinte du muscle strié avec rhabdomyolyse et faiblesse diaphragmatique), sanguines (hémolyse, dysfonction leucocytaire et plaquettaire) et neurologiques (asthénie, confusion, convulsions, coma). Les différentes causes d'hypophosphatémie sont résumées dans le tableau IV (1,3,29).

### TRAITEMENT DES HYPOPHOSPHATÉMIES

En cas d'hypophosphatémie chronique, le principal traitement consiste avant tout en des mesures diététiques (augmentation des produits laitiers). Des compléments *per os* peuvent être

TABLEAU IV : CAUSES D'HYPOPHOSPHATÉMIE.

Redistribution cellulaire	Alcalose Traitement de la malnutrition Traitement de l'acidocétose Hypersécrétion d'insuline Alcool Syndrome de l'os avide Sepsis sévère
Diminution de l'absorption digestive	Alcool Carences alimentaires sévères Déficit en vitamine D (génétique ou acquis) Syndrome de malabsorption (diarrhée, stéatorrhée) Abus d'antiacides
Pertes rénales	Atteintes génétiques (voir tableau III) Hyperparathyroïdie Greffe rénale Alcool Acidose métabolique et respiratoire Fanconi Traitement par diurétiques, corticoïdes Ostéomalacie hypophosphatémique paranéoplasique Traitement par acyclovir (inhibe Npt2A)

administrés sous forme de sels de potassium ou de sodium (gélule à 1 gramme de  $K_2HPO_4$  ou  $Na_2PO_4$ ), mais la tolérance digestive est limitée. L'administration de vitamine D dihydroxylée peut être utile dans certains cas, mais est limitée par le risque d'hypercalcémie avec hypercalcémie et formation de lithiases.

En situations aiguës (soins intensifs), la voie intraveineuse peut être utilisée sans danger selon le schéma suivant : 30 mmoles de phosphate de potassium dans 50 ml de liquide physiologique en 2 heures (ou 45 mmoles en 3 heures en cas d'hypophosphatémie très sévère). Bien entendu, ce traitement doit se faire sous contrôle strict de la calcémie, du Pi et de la kaliémie (30).

### HYPERPHOSPHATÉMIES

La cause la plus fréquente d'hyperphosphatémie est l'insuffisance rénale avancée par diminution de l'excrétion rénale. La physiopathologie, les conséquences cliniques et le traitement de l'hyperphosphatémie chez l'insuffisant rénal sortent du cadre de cet article mais sont résumées dans la figure 4 (31). Les autres causes d'hyperphosphatémie sont résumées dans le tableau V. Leur approche thérapeutique varie selon l'étiologie.

### CONCLUSION

Le Pi est un ion indispensable à l'organisme, notamment par sa participation aux réserves énergétiques. Sa régulation doit donc être très fine et est principalement assurée au niveau rénal. Notre compréhension de la physiologie du Pi a grandement évolué ces dernières années, notamment suite à une meilleure connaissance

TABLEAU V : CAUSES D'HYPERPHOSPHATÉMIE

Apports exogènes excessifs	Intoxication vitamine D Abus de laxatifs riches en P (ex : Fleet <sup>®</sup> )
Apports endogènes excessifs	Syndrome de lyse tumorale Rhabdomyolyse Infarctus mésentérique Hyperthermie maligne Hémolyse Acidose métabolique ou respiratoire
Diminution de l'excrétion rénale	Insuffisance rénale Hypoparathyroïdie Acromégalie Calcinoïse tumorale Hypomagnésémie
Pseudohyperphosphatémie	Myélome Hémolyse in vitro Hypertryglycémie

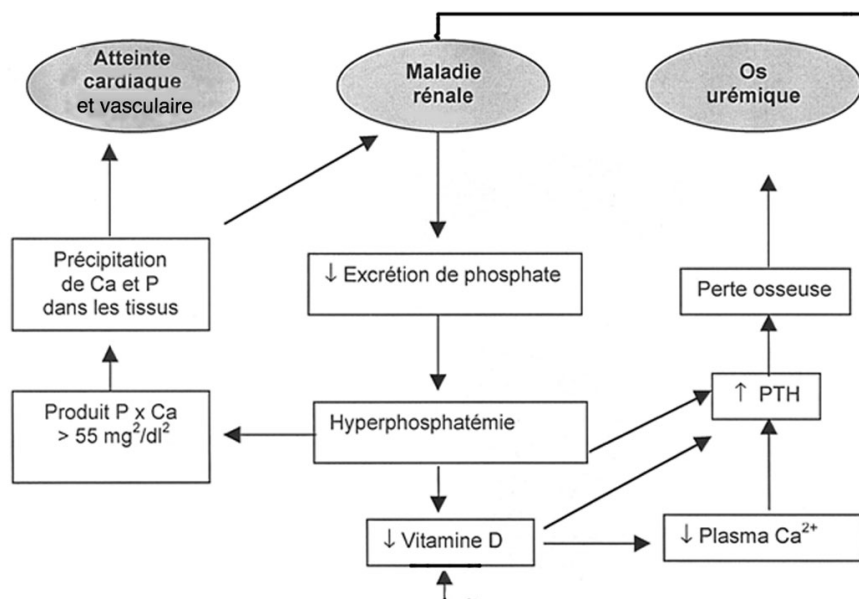


Figure 4 : Maladie rénale et hyperphosphatémie

des mécanismes impliqués dans certaines maladies génétiques rares qui font apparaître tout un volet d'adaptations tubulaires de l'excrétion urinaire des phosphates notamment sous l'influence de nouveaux facteurs biologiques regroupés sous le terme "phosphatonines".

## RÉFÉRENCES

- Essig M, Friedlander G.— Régulation de la phosphatémie et hypophosphatémie. *Rev Prat*, 1998, **48**, 1218-1225.
- DiMeglio LA, White KE, Econs MJ.— Disorders of phosphate metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000, **29**, 591-609.
- Weisinger JR, Bellorin-Font E.— Magnesium and phosphorus. *Lancet*, 1998, **352**, 391-396.
- Kempson SA.— Peptide hormone action on renal phosphate handling. *Kidney Int*, 1996, **49**, 1005-1009.
- Murer H, Forster I, Biber J.— The sodium phosphate cotransporter family SLC34. *Pflugers Arch*, 2003, May 16 (Epub)
- Beck L, Silve C.— Aspects moléculaires de l'homéostasie du phosphate chez les mammifères. *Nephrologie*, 2001, **22**, 149-159.
- Tenenhouse HS.— Cellular and molecular mechanisms of renal phosphate transport. *J Bone Miner Res*, 1997, **12**, 159-164.
- Hattenhauer O, Traebert M, Murer H, et al.— Regulation of small intestinal Na-P(i) type IIb cotransporter by dietary phosphate intake. *Am J Physiol*, 1999, **227**, G756-762.
- Segawa H, Kaneko I, Takahashi A, et al.— Growth-related renal type II Na/Pi cotransporter. *J Biol Chem*, 2002, **277**, 19665-19672.
- Friedlander G.— Régulation et physiopathologie du transport de phosphate. *Nephrologie*, 1996, **17**, 371-375.
- Caverzasio J, Bonjour JP.— Characteristics and regulation of Pi transport in osteogenic cells for bone metabolism. *Kidney Int*, 1996, **49**, 975-980.
- Khadeer MA, Tang Z, Tenenhouse HS, et al.— Na+-dependent phosphate transporters in the murine osteoclast : cellular distribution and protein interactions. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2003, **284**, C1633-1644.
- Payne RB.— Renal tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR) : indications and interpretation. *Ann Clin Biochem*, 1998, **35**, 201-206.
- Tenenhouse HS, Roy S, Martel J et al.— Differential expression, abundance, and regulation of Na+-phosphate cotransporter genes in murine kidney. *Am J Physiol*, 1998, **275**, F527-534.
- Hoag HM, Martel J, Gauthier C et al.— Effects of Npt2 gene ablation and low-phosphate diet on renal Na+/phosphate cotransport and cotransporter gene expression. *J Clin Invest*, 1999, **104**, 679-686.
- Dennis VW.— Phosphate metabolism : contribution of different cellular compartments. *Kidney Int*, 1996, **49**, 938-942.
- Levi M, Lotscher M, Sorribas V, et al.— Cellular mechanisms of acute and chronic adaptation of rat renal Pi transporter to alterations in dietary Pi. *Am J Physiol*, 1994, **267**, F900-908.
- Kempson SA, Lotscher M, Kaissling B, et al.— Parathyroid hormone action on phosphate transporter mRNA and protein in rat renal proximal tubules. *Am J Physiol*, 1995, **268**, F784-791.
- Taketani Y, Segawa H, Chikamori M et al.— Regulation of type II renal Na+-dependent inorganic phosphate transporters by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Identification of a vitamin D-responsive element in the human NAPI-3 gene. *J Biol Chem*, 1998, **273**, 14575-14581.



20. Schiavi SC, Kumar R.— The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int*, 2004, **65**, 1-14.
21. Friedlander G.— Autocrine/paracrine control of renal phosphate transport. *Kidney Int*, 1998, **53**, S18-23.
22. Wagner GF, Vozzolo BL, Jaworski E, et al.— Human stanniocalcin inhibits renal phosphate excretion in the rat. *J Bone Miner Res*, 1997, **12**, 165-171.
23. Friedlander G, Prie D, Siegfried G et al.— Role of renal handling of extracellular nucleotides in modulation of phosphate transport. *Kidney Int*, 1996, **49**, 1019-1022.
24. Michaut P, Prie D, Amiel C et al.— New role for an old drug : dipyridamole for renal phosphate leak. *New Engl J Med*, 1994, **331**, 58-59
25. Shimada T, Mizutani S, Muto T et al.— Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**, 6500-6505.
26. Berndt T, Craig TA, Bowe AE et al.— Secreted frizzled-related protein 4 is a potent tumor-derived phosphaturic agent. *J Clin Invest*, 2003, **112**, 785-794.
27. Jones AO, Tzenova J, Frappier D et al.— Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is not caused by mutations in the Na/Pi cotransporter NPT2 gene. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 507-514.
28. Prie D, Huart V, Bakouh N et al.— Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the type IIa sodium-phosphate cotransporter. *New Engl J Med*, 2002, **347**, 1022-1024.
29. Shiber JR, Mattu A.— Serum phosphate abnormalities in the emergency department. *J Emerg Med*, 2002, **23**, 395-400.
30. Charron T, Bernard F, Skrobik Y et al.— Intravenous phosphate in the intensive care unit: more aggressive repletion regimens for moderate and severe hypophosphatemia. *Intensive Care Med*, 2003, **29**, 1273-1278.
31. Druke TB.— Anomalies du métabolisme phosphocalcique dans l'insuffisance rénale chronique. *Rev Prat*, 1998, **48**, 1207-1212.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. P. Delanaye. Service de Dialyse, CHU, Sart Tilman, 4000 Liège.