



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Déterminants du TmPhosphate lors de la maladie rénale chronique

Présentée et soutenue publiquement le 3 juillet 2014 à 14 heures

Au Pôle Recherche

Par Nathalie Tabibzadeh

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Christian Noël

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Marc Hazzan

Madame le Professeur Marie-Christine Vantighem

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Pierre Bataille

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

1,25(OH)₂D₃ : 1,25-dihydroxyvitamine D₃

25(OH)D : 25-hydroxyvitamine D

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ARAI : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

ARN : acide ribonucléique

ASE : agents stimulant l'érythropoïèse

ATP : adénosine triphosphate

AVC : accident vasculaire cérébral

Ca : calcium

CaSR : récepteur sensible au calcium

CSS : coefficient de saturation de la sidérophiline

DFG : débit de filtration glomérulaire

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé

DMP1 : dentin matrix protein 1

EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay

FePi : excrétion fractionnelle de phosphate

FGF23 : facteur de croissance des fibroblastes 23

FGFR : récepteur des facteurs de croissance des fibroblastes

HTA : hypertension artérielle

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

IMC : indice de masse corporelle

IRC : insuffisance rénale chronique

IRCT : insuffisance rénale chronique terminale

KDOQI : kidney disease outcome quality initiatives

MDRD : modification of diet in renal disease

MRC : maladie rénale chronique

NaPi2a : cotransporteur sodium-phosphate de type 2a

NaPi2b : cotransporteur sodium-phosphate de type 2b

NaPi2c : cotransporteur sodium-phosphate de type 2c

P_{Cr} : concentration plasmatique de créatinine

P_p : concentration plasmatique de phosphate

PTH : parathormone

TMO : troubles du métabolisme minéral et osseux

$TmPO_4/DFG$: taux maximal de réabsorption tubulaire de phosphate rapporté
au débit de filtration glomérulaire

TRP : taux de réabsorption de phosphate

U_{Cr} : concentration urinaire de créatinine

U_p : concentration urinaire de phosphate

VDR : récepteur de la vitamine D

Sommaire

Résumé	19
Introduction	21
.I. Phosphate en situation normale.....	21
A. Fonctions du phosphate	21
B. Homéostasie du phosphate.....	23
1. Régulateurs du taux de phosphate.....	25
a) PTH.....	25
b) 1,25(OH) ₂ D ₃	27
c) FGF23.....	27
d) Klotho.....	29
e) Autres régulateurs.....	30
2. Régulation du métabolisme de la vitamine D par le phosphate et par le FGF23	31
.II. Phosphate en situation pathologique.....	32
A. Déséquilibres de la phosphatémie	32
1. Hypophosphatémie	32
a) Etiologies.....	32
i. Redistribution du phosphate du secteur extracellulaire vers le secteur intracellulaire	32
ii. Diminution de l'absorption intestinale de phosphate.....	32
iii. Augmentation de l'excrétion urinaire	33
iv. Fer et FGF23.....	33
b) Signes et symptômes de l'hypophosphatémie (66,67).....	34
i. Effets sur le métabolisme minéral	34
ii. Effets de la déplétion phosphatée intracellulaire.....	35
2. Hyperphosphatémie.....	35
a) Toxicité du phosphate.....	35
i. Potentiel cytotoxique du phosphate extracellulaire.....	35
ii. Toxicité spécifique du phosphate	36
b) Causes d'hyperphosphatémie.....	37
i. Charge aiguë en phosphate	37
ii. Transfert aigu extracellulaire de phosphate.....	38
iii. Augmentation de la réabsorption rénale tubulaire en phosphate	38

B. Maladie rénale chronique, phosphate, et troubles du métabolisme minéral et osseux (TMO).....	38
1. (Dé)Régulation du phosphate dans la MRC.....	39
2. Anomalies osseuses de la MRC (113).....	42
a) Ostéite fibreuse.....	42
b) Ostéomalacie.....	42
c) Ostéopathie mixte.....	43
d) Ostéopathie adynamique.....	43
3. Calcifications vasculaires et des tissus mous.....	43
4. Stratégies thérapeutiques.....	44
.III. Moyens d'étude de l'excrétion urinaire du phosphate.....	46
.IV. Objectifs de l'étude.....	51
Patients et méthodes.....	52
.I. Sélection des patients.....	52
.II. Déroulement de l'étude.....	52
A. Recueil des données cliniques.....	52
B. Protocole de prélèvements sanguins et urinaires.....	53
.III. Techniques de dosage.....	54
A. Biologie standard.....	54
B. Calcul du TmPO4/DFG.....	54
C. Métabolisme minéral osseux et du phosphore.....	54
1. PTH, vitamine D, et marqueurs du remodelage osseux.....	54
2. FGF23 et α -Klotho.....	56
.IV. Analyses statistiques.....	56
.V. Ethique.....	57
Résultats.....	58
.I. Analyse descriptive de la population étudiée.....	58
A. Caractéristiques démographiques et cliniques.....	58
1. Caractéristiques générales.....	58
2. Facteurs de risque cardiovasculaire.....	59
3. Traitements des patients.....	60
B. Caractéristiques biologiques.....	61
1. Métabolisme phosphocalcique.....	61
2. Eléments biologiques de l'insuffisance rénale.....	61
3. Hormones sexuelles.....	63
4. Caractéristiques biologiques selon les stades de la MRC.....	63
.II. Déterminants du TmPO4/DFG dans la MRC.....	66
A. TmPO4/DFG et acteurs du métabolisme phosphocalcique.....	66
B. TmPO4/DFG et insuffisance rénale.....	67

C. TmPO4/DFG et terrain cardiovasculaire	69
D. TmPO4/DFG et hormones sexuelles	72
Discussion.....	73
Conclusion.....	84
Références bibliographiques.....	86
Annexes	96
Annexe 1 : Formulaire d'information aux patients	97
Annexe 2 : Ordonnance de bilan biologique	98
Annexe 3 : Fiche de consentement.....	99

RESUME

Contexte. Le métabolisme du phosphate met en jeu des mécanismes complexes de régulation dans l'organisme. Cette régulation est altérée dans la maladie rénale chronique (MRC) et conduit à terme à une hyperphosphatémie et à ses complications cardio-vasculaires et minérales osseuses. Le comportement rénal du phosphate lors de la MRC est encore peu connu. Nous avons donc évalué ce comportement rénal par le calcul de la capacité maximale de réabsorption du phosphate rapporté au débit de filtration glomérulaire (TmPO₄/DFG), et ses déterminants lors de la MRC.

Méthodes. L'étude prospective transversale monocentrique a porté sur 57 patients atteints de MRC de stade 2 à 4. Nous avons recueilli l'ensemble de leurs données cliniques, puis avons établi un protocole de prélèvements sanguins et urinaires à jeun permettant de calculer le TmPO₄/DFG, que nous avons corrélé aux données cliniques et biologiques pertinentes.

Résultats. L'âge médian est de 65,78 ans [40,4-85,0], et 64,9% des patients sont des hommes. Le TmPO₄/DFG médian est de 0,81 mmol/l [0,51-1,27]. On observe avec la progression de la MRC une diminution du TmPO₄/DFG (p=0,01), de l'1,25(OH)₂D₃ (p=0,003), et de l'hémoglobine (p=0,01) et une augmentation de la PTH (p=0,005) et du FGF23 (p=0,02). En analyse univariée, le seul déterminant du TmPO₄/DFG dans les hormones du métabolisme du phosphate est la PTH (R=-0,31, p= 0,02), et non le FGF23 et Klotho ; le DFG est positivement corrélé au TmPO₄/DFG (R=0,38, p=0,003), l'albuminurie (R=-0,32, p=0,03), l'hémoglobine (R=-0,34, p=0,009), la ferritinémie (R=-0,28, p=0,03) et la testostéronémie (R=-0,29,

$p=0,03$) sont inversement corrélées au $TmPO_4/DFG$. En analyse multivariée, seuls le DFG ($\beta=0,004$, $p=0,0004$) et l'hémoglobine ($\beta=-0,044$, $p<0,0001$) sont corrélés au $TmPO_4/DFG$, avec une tendance pour la parathormone ($\beta=-0,001$, $p=0,06$).

Discussion. Le $TmPO_4/DFG$ n'est probablement pas le reflet du taux de FGF23 qui est pourtant une hormone phosphaturante impliquée dans le métabolisme du phosphate. La réabsorption rénale de phosphate lors de la MRC dépend en revanche non seulement de la parathormone et de la sévérité de la MRC, mais aussi de l'hémoglobine qui semble jouer un rôle indépendant. La correction de l'anémie et de la carence martiale pourrait donc avoir un impact direct sur le comportement rénal du phosphate.

INTRODUCTION

Quinzième élément de la classification périodique des éléments chimiques, le phosphore représente un des 6 éléments essentiels à toute forme de vie (1). Il a été découvert à partir de l'urine en 1669 par l'alchimiste Hennig Brandt en Allemagne, alors en quête de la pierre philosophale, substance permettant la transformation de n'importe quel métal en or ou en argent. Brandt imagina un procédé par lequel les résidus solides obtenus à partir de l'urine putréfiée et évaporée à siccité contribueraient à la transmutation des métaux. Bien que celle-ci fût un échec, elle n'en permit pas moins la découverte d'une substance lumineuse par elle-même, brillant dans l'obscurité : le phosphore. Son nom est issu du latin *phosphorus* signifiant « l'étoile du matin », lui-même provenant du grec *phosphoros* signifiant « qui porte la lumière » (2). Un siècle plus tard, le chimiste suédois Johan Gottlieb Gahn découvrit en 1770 que les os contenaient de grandes quantités de cette même substance, jusque là produite exclusivement à partir d'urines à des fins « médicales ». Les deux organes essentiels au métabolisme du phosphore étaient découverts : le rein et l'os.

.I. Phosphate en situation normale

A. Fonctions du phosphate

Le phosphore est présent sous forme d'ions phosphate (PO_4^{3-}) dans les systèmes biologiques, le phosphore pur étant toxique, corrosif et hautement inflammable. Il est si fondamental à la vie que l'évolution a développé des mécanismes régulateurs afin de maintenir son homéostasie lors de fluctuations de sa disponibilité, tant dans des situations de famine que d'abondance (3).

Le phosphate joue des rôles essentiels dans l'organisme humain (4). Constituant des cristaux d'hydroxyapatite il est nécessaire à la minéralisation osseuse. De plus, il a été démontré que de nombreuses protéines phosphorylées, telles que l'ostéopontine et la dentin matrix protein 1 (DMP1) régulaient la minéralisation osseuse (5). Le phosphate est par ailleurs présent dans les membranes biologiques et les acides nucléiques. De nombreux métabolites comme l'adénosine triphosphate (ATP), le diphosphoglycérate, le glucose-6-phosphate et les protéines phosphorylées sont également primordiales pour le métabolisme énergétique, la différenciation, la prolifération et d'autres fonctions spécifiques au sein des cellules hautement différenciées.

Le maintien d'une concentration extracellulaire optimale en phosphate semble essentiel à la majorité de ces fonctions. En effet, les conséquences d'anomalies de cette concentration sont responsables de nombreux symptômes. L'hypophosphatémie peut être responsable de faiblesse musculaire, de rhabdomyolyse, de troubles de la vigilance et de rachitisme ou d'ostéomalacie résultant d'une altération de la minéralisation de la matrice osseuse. L'hyperphosphatémie peut quant à elle entraîner notamment des calcifications ectopiques (6).

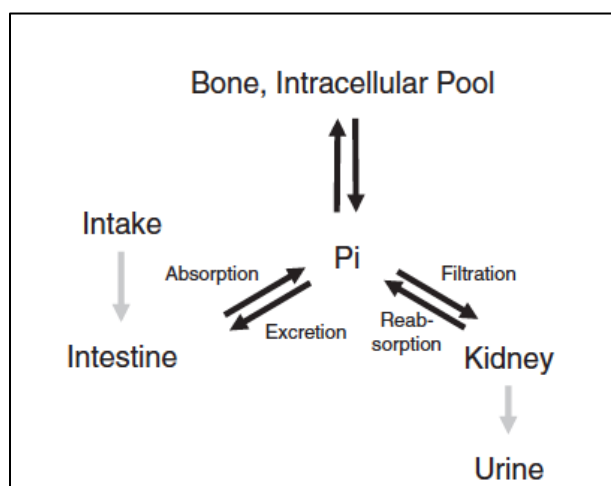
Bien que la régulation du phosphate intracellulaire soit encore peu connue, sa concentration extracellulaire semble l'influencer : on sait par exemple que l'hypophosphatémie induit une hypoxie tissulaire par diminution du taux de 2,3-diphosphoglycérate dans les hématies (7).

B. Homéostasie du phosphate

L'homéostasie du phosphate est maintenue par la balance entre l'absorption intestinale à partir de l'alimentation et la sécrétion urinaire. Un sujet adulte ingère quotidiennement environ 1,6 gramme de phosphate, dont une partie non négligeable contenue dans les additifs et conservateurs alimentaires industriels (8). Environ 40 à 60% du phosphate alimentaire est absorbé, le reste étant excrété dans les fèces. La balance net du phosphate est nulle chez l'adulte dont la croissance est terminée, puisque l'excrétion urinaire du phosphate est d'environ 1 gramme par jour, et surtout adaptée aux apports intestinaux (9).

La distribution dans l'organisme est également régulée. Seulement 1% du phosphate total est présent dans la circulation, les 99% restants étant distribués dans les espaces intra- et extracellulaires des tissus. L'os est le réservoir principal puisqu'il abrite près de 85% du phosphate total de l'organisme sous forme de cristaux d'hydroxyapatite (10). Les mécanismes de cette homéostasie ne sont pas encore totalement élucidés. Le phosphate intestinal modulerait rapidement sa régulation rénale mais les signaux mis en jeu ne sont pas identifiés (11). Des centaines de milligrammes de phosphate passent en outre quotidiennement d'un compartiment à l'autre (figure 1).

Figure 1 : Echanges de phosphate entre les différents compartiments



D'après S. Fukumoto, *BoneKEy Reports* 2014 (6). Pi : phosphate ; none : os ; intracellular pool : portion intracellulaire ; intake : apports ; intestine : intestin ; kidney : rein.

Plusieurs hormones interviennent dans la coordination de l'équilibre entre l'absorption, l'élimination et la distribution du phosphate : la parathormone (PTH), l'1,25-dihydroxyvitamine D₃ (1,25[OH]₂D₃) ou calcitriol et le facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) (12). Le FGF23 est une hormone phosphaturiante ainsi qu'un contre-régulateur d'1,25(OH)₂D₃ (13,14). Après une augmentation des apports de phosphate, le FGF23 est sécrété à partir de l'os par des mécanismes encore inconnus et inhibe la réabsorption rénale du phosphate et la synthèse d'1,25(OH)₂D₃. Cette hormone crée donc une balance négative du phosphate. Elle agit également sur la glande parathyroïdienne afin de diminuer les taux de PTH (15). L'action du FGF23 requiert Klotho comme corécepteur (16,17).

L'identification de l'axe endocrine FGF-Klotho a permis de développer substantiellement nos connaissances sur le métabolisme du phosphate et a transformé notre vision du rôle du phosphate dans l'organisme. Le phosphate n'est désormais plus considéré comme une simple substance minérale entreposée dans l'os, mais comme un nutriment essentiel et un ligand bioactif dont les effets pourraient être comparables à ceux du cholestérol (3).

Lors des états stables ou chroniques, le taux de phosphate sérique est majoritairement régulé par le rein. Dans le tubule proximal, 80 à 90% du phosphate filtré par les glomérules est réabsorbé par les cotransporteurs sodium-phosphate de type 2a et 2c (NaPi2a et NaPi2c) (18) exprimés au niveau de la bordure en brosse des cellules épithéliales. Ces transporteurs utilisent le gradient favorable du sodium (les concentrations de sodium dans la lumière et dans la cellule étant respectivement de 145 et 35 mEq/l) pour induire une réabsorption active du phosphate (19,20). Cette réabsorption dépend plus du niveau d'expression de ces transporteurs que de leur activité.

Plusieurs études suggèrent que la phosphatémie est sujette à un rythme circadien : le pic est observé entre 2 et 4 heures du matin, et le nadir entre 8 et 10 heures. Le jeûne prolongé rompant le pic nocturne, l'absorption intestinale de phosphate contribue probablement à cette variation circadienne (21,22). Néanmoins, les mécanismes d'oscillation diurne restent indéterminés et les variations des taux de PTH, d'hormones de croissance, d' $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ et de FGF23 n'expliquent pas totalement ces changements (23,24).

1. Régulateurs du taux de phosphate sérique

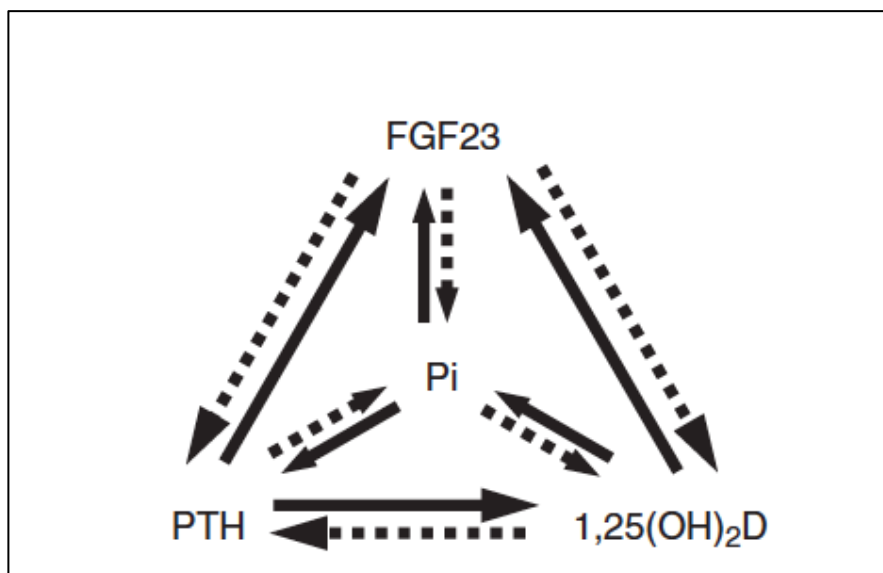
a) PTH.

La PTH et l' $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sont considérées comme des hormones calciotropes. La concentration sanguine de calcium (Ca) ionisé est en effet le déterminant primaire de la sécrétion de PTH chez les sujets ayant une fonction rénale normale. Le Ca ionisé extracellulaire module la sécrétion et la synthèse de PTH par l'intermédiaire du récepteur sensible au Ca (CaSR) (25). Le phosphate module cependant également la synthèse de PTH, en particulier chez les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC). Il a été démontré que par un processus post-transcriptionnel le

phosphate amplifiait la production de PTH en stabilisant son ARN messenger (ARNm) (26).

La PTH stimule l'internalisation de NaPi2a et NaPi2c à l'intérieur des cellules tubulaires proximales, entraînant une diminution de l'abondance de ces transporteurs et ainsi de la réabsorption de phosphate (27). Il semble donc exister un « co »-rétrocontrôle négatif entre la phosphatémie et la production de PTH (figure 2), sans que l'importance de ce rétrocontrôle soit évidente lorsque la fonction rénale est normale.

Figure 2 : Boucles de contrôle et rétrocontrôle du phosphate



D'après S. Fukumoto, *BoneKEy Reports* 2014 (6).

La PTH augmente par ailleurs la production d'1,25(OH)₂D₃ et de FGF23 qui peuvent à leur tour réguler la phosphatémie (comme nous le décrivons ci-dessous) (28–30).

b) 1,25(OH)₂D₃.

L'absorption digestive de phosphate est médiée par des voies trans- et paracellulaires. L'1,25(OH)₂D₃ augmente l'absorption par voie transcellulaire au moins en partie en augmentant l'expression du cotransporteur sodium-phosphate de type 2b (NaPi2b) (31). Son rôle dans la régulation rénale n'est quant à lui pas clairement établi : bien que l'expression des gènes humains codant pour NaPi2a et 2c semble répondre à une stimulation via la vitamine D (32), l'1,25(OH)₂D₃ diminuerait plutôt leur expression rénale, du moins dans certaines conditions expérimentales (33). De plus, la privation en phosphate augmenterait l'expression de NaPi2a à la fois dans les reins des souris sauvages et des souris n'exprimant pas les récepteurs de la vitamine D (34). L'1,25(OH)₂D₃ augmente donc la phosphatémie principalement par son effet digestif, tandis que le phosphate atténue la production d'1,25(OH)₂D₃ (35–38). On observe par conséquent un deuxième rétrocontrôle négatif entre le phosphate et l'1,25(OH)₂D₃. Cette hormone, qui est le calcitriol, diminue également la synthèse de PTH, et stimule celle du FGF23 (39,40).

c) FGF23.

Le FGF23 est produit par les ostéocytes et les ostéoblastes. Le gène codant pour le FGF23 est situé sur le chromosome 12 en position p33 et s'étend sur plus de 11 500 paires de bases. Il code pour une protéine de 251 acides aminés dont un peptide-signal N-terminal de 24 acides aminés. La protéine mature sécrétée est donc constituée de 227 acides aminés (6). Elle possède dans sa portion N-terminale une région présentant une structure en trèfle-β commune à tous les membres de la famille des FGF. Ceux-ci sont au nombre de 22 et sont divisés en plusieurs sous-familles. FGF23 appartient avec FGF19 et FGF21 à la sous-famille FGF19 car elles exercent toutes, contrairement aux autres FGF, une activité endocrine en régulant

l'expression des gènes de la famille des cytochromes P450 dans leurs organes cibles (41). Une partie de la protéine est clivée par protéolyse entre l'arginine en position 179 et la sérine en position 180 avant ou pendant sa sécrétion. Les fragments N et C-terminaux ne possèdent pas les activités biologiques de la protéine complète, ce qu'il faut garder à l'esprit lors de l'analyse des résultats des différents tests biologiques disponibles à l'heure actuelle (42).

Le FGF23 exerce ses fonctions en se liant à son récepteur, le complexe récepteur FGF-Klotho (16,17). Il éteint l'expression de NaPi2a et 2c et de cette manière diminue la réabsorption tubulaire proximale de phosphate. D'autres actions entraînent une diminution des taux circulants d' $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$: le FGF23 réduit l'expression de CYP27B1 (ou 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D]-1- α -hydroxylase) qui permet l'hydroxylation en position 1 de la 25(OH)D pour produire l' $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ biologiquement active, et stimule celle de CYP24 (ou 1,25(OH) $_2$ D-24-hydroxylase) qui initie la dégradation de l' $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (13). Ces 2 enzymes appartiennent à la famille des cytochromes P450.

Plusieurs études semblent d'une part indiquer que l' $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ augmenterait la production de FGF23 (39,40), et démontrent d'autre part que l'administration orale de phosphate augmente les taux de FGF23 que ce soit chez les humains ou chez les animaux (43,44). Il n'a cependant à ce jour pas été mis en évidence de lien direct entre la charge en phosphate et la modulation du FGF23. Il n'existerait pas non plus de régulation rapide du taux de FGF23 par la concentration plasmatique de phosphate puisqu'il a été rapportée que les variations de phosphatémie ne modifiaient pas les taux de FGF23 sur une durée de plusieurs heures (45). Il n'en reste pas moins vrai que les chiffres de FGF23 sont bas chez les patients présentant une hypophosphatémie chronique, telle que celle observée dans les syndromes de

Fanconi (46). L'ensemble de ces résultats serait donc en faveur de l'hypothèse d'une régulation lente, lors d'états stables ou chroniques, de FGF23 par le phosphate.

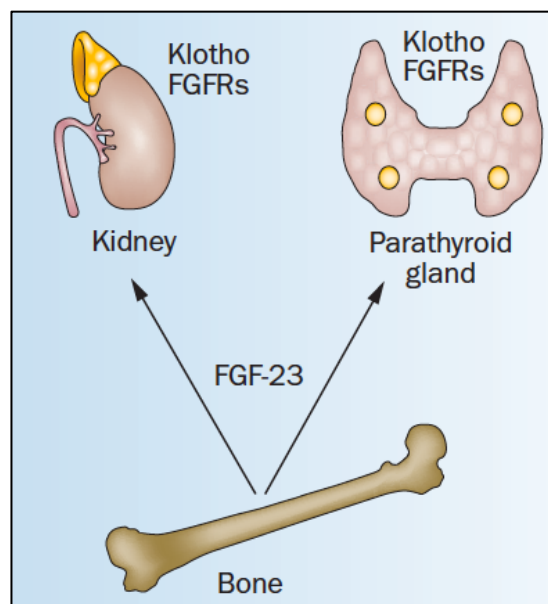
Il a été démontré que le FGF23 inhibait à la fois la production et la sécrétion de PTH (15). Enfin, en tant qu'hormones calciotropes, l' $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ et la PTH sont également régulées par le Ca sérique, et celui-ci pourrait stimuler la production de FGF23 (47).

d) *Klotho*.

Sa dénomination s'est inspirée de la mythologie grecque, Klotho (« la fileuse ») étant l'une des trois Moires, divinités de la Destinée. Elle filait la vie et décidait de la destinée des mortels. Le gène Klotho est exprimé de manière prédominante par les cellules tubulaires rénale distales, les cellules principales des glandes parathyroïdes et les cellules du plexus choroïde cérébral (15,48). La protéine Klotho forme des complexes avec les récepteurs des facteurs de croissance des fibroblastes (FGFR) de type 1c, 3c et 4 et augmente leur affinité et leur sélectivité pour FGF23 (16). C'est pourquoi les souris déficientes en Klotho et en FGF23 présentent des phénotypes similaires incluant une hyperphosphatémie, une augmentation des taux d' $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, des calcifications ectopiques et un vieillissement prématuré (48,49). Ceci explique également pourquoi les organes cibles de FGF23 sont les glandes parathyroïdes et le rein alors que de nombreux autres organes expriment des FGFRs (Figure 3). Il a également été récemment démontré que Klotho était exprimée dans le tissu vasculaire, rendant l'hypothèse d'une action directe de FGF23 sur les vaisseaux possible (50). La fonction de Klotho dans les plexus choroïdes reste néanmoins inconnue, et le mystère reste surtout entier quant au mécanisme de l'action tubulaire proximale du FGF23 (sur la réabsorption du phosphate et sur la synthèse d' $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) alors que son corécepteur obligatoire est exprimé dans le

tubule distal. Certains ont suggéré que la diminution de l'expression de NaPi2a était liée à un signal paracrine du tubule distal au proximal ; d'autres ont montré qu'une forme clivée de Klotho augmentait les taux sériques de FGF23, et exercerait donc une activité endocrine (51).

Figure 3 : L'axe endocrine FGF23-Klotho



D'après M. Kuro-o, *Nat Rev Nephrol* 2013 (3). Kidney : rein ; bone : os.

e) Autres régulateurs.

Outre les hormones précédemment décrites, la réabsorption du phosphate est également régulée (via la régulation des cotransporteurs) par les glucocorticoïdes et l'hormone de croissance, la première la diminuant et la seconde l'augmentant (52,53). D'autres mécanismes peuvent encore intervenir sur l'absorption intestinale, l'homéostasie rénale, et le transfert intracellulaire de phosphore. L'ingestion, par exemple, de grandes quantités de phosphate peut augmenter l'absorption digestive par voie paracellulaire. Par ailleurs, les lésions de l'épithélium tubulaire proximale peuvent par elles-mêmes entraîner une hyperphosphaturie et ainsi une hypophosphatémie comme celle décrite dans les syndromes de Fanconi. Par

conséquent, bien qu'il existe un système hormonal assurant une régulation fine des taux de phosphate, de nombreux processus peuvent non seulement rompre ce système complexe, mais aussi altérer son contrôle de manière indépendante des voies hormonales.

2. Régulation du métabolisme de la vitamine D par le phosphate et par le FGF23

La transformation de la $25(\text{OH})\text{D}_3$ en $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ est une étape clé de la production de vitamine D active dont la régulation étroite implique plusieurs facteurs. L'intervention de la PTH sur la synthèse de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ainsi que l'inhibition par $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ de sa propre production sont bien connues (54). Il a aussi été démontré que la déplétion phosphatée stimulait la production d' $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tandis que l'hyperphosphatémie et l'hypercalcémie l'inhibaient (55).

Les métabolismes du phosphate et de la vitamine D sont donc étroitement interconnectés. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ peut réguler la phosphatémie directement ou indirectement, aussi bien en modulant l'expression de FGF23 qu'en agissant comme hormone calciotrope. L'activation des récepteurs de la vitamine D (VDR) stimule la production de FGF23 dans l'os (56).

Nous ne savons pas encore par quels mécanismes précis le phosphate régule la production de FGF23 et d' $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Les « capteurs » des variations de phosphate dans notre organisme restent également à déterminer. De nombreuses questions subsistent donc quant aux mécanismes régulateurs de ces hormones, mais il est certain qu'il existe de multiples et complexes boucles de régulation impliquant ces différents acteurs.

.II. Phosphate en situation pathologique

A. Déséquilibres de la phosphatémie

1. Hypophosphatémie

a) Etiologies

i. Redistribution du phosphate du secteur extracellulaire vers le secteur intracellulaire

Il s'agit de causes transitoires d'hypophosphatémie. La stimulation de la glycolyse augmente par exemple la formation de composés carbo-hydratés phosphorylés dans le foie et le muscle squelettique, la source de phosphate provenant du secteur extracellulaire. L'augmentation de la sécrétion insulinique dans les situations de réalimentation en contexte de malnutrition (57,58) peut aussi entraîner une hypophosphatémie, tout comme l'alcalose respiratoire aiguë. L'alcalose intracellulaire stimule la glycolyse, responsable encore une fois du transfert du phosphate dans le milieu intracellulaire.

La période post-opératoire immédiate d'une parathyroïdectomie chez des sujets présentant une ostéopénie peut être marquée par des dépôts osseux de calcium et de phosphate, phénomène connu sous le nom de « Hungry Bone Syndrome ». L'hypophosphatémie liée à ce phénomène est donc associée à une hypocalcémie sévère, et peut également apparaître, bien que rarement, après l'instauration d'un traitement par cinacalcet (59).

ii. Diminution de l'absorption intestinale de phosphate

Ce sont seulement les cas de carence d'apports sévère (moins de 100 mg par jour) et durable qui entraînent une hypophosphatémie. La réabsorption rénale du phosphate peut en effet atteindre 100% du passage glomérulaire si besoin (19,20). En outre, la dénutrition complète n'est pas accompagnée d'hypophosphatémie puisqu'elle associe une baisse de la sécrétion insulinique et du catabolisme

cellulaire, contrairement à la renutrition sans apports phosphatés (dans le cadre du syndrome de renutrition inappropriée). La situation favorisant une balance phosphatée négative est surtout la malabsorption digestive, qui concerne également l'absorption de vitamine D. Elle est responsable d'une hyperparathyroïdie secondaire qui aggrave à son tour l'hypophosphatémie. Enfin, les traitements antiacides contenant des sels de magnésium et d'aluminium peuvent se lier dans le tube digestif et former des sels de phosphate insolubles. Depuis l'avènement des inhibiteurs de pompe à proton (IPP) cette cause d'hypophosphatémie est devenue exceptionnelle.

iii. Augmentation de l'excrétion urinaire

Le rétrocontrôle positif permet d'augmenter la réabsorption phosphatée rénale en cas d'hypophosphatémie. Si ce contrôle ne s'opère pas, une hyperphosphaturie inappropriée persiste. Elle peut être due à la présence d'une substance circulante phosphaturiante en excès comme dans le cas de l'hyperparathyroïdie primaire ou secondaire due à un déficit en vitamine D (60). Le rachitisme hypophosphatémique lié à l'X procédant de la mutation du gène PHEX (codant pour une endopeptidase qui dégrade le FGF23) est responsable d'une augmentation de la phosphaturie médiée par le FGF23 (61). Il n'est pas accompagné d'hypocalcémie.

Un défaut du transport phosphaté rénal existe également dans le syndrome de Fanconi. Enfin, la diurèse osmotique, les diurétiques agissant sur le tube proximal (acétazolamide), ou l'expansion volémique (diminuant la réabsorption tubulaire proximale de sodium) sont associés à une hypophosphatémie.

iv. Fer et FGF23

Le rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant (ADHR) est dû à une mutation du gène codant pour le FGF23 qui entraîne une altération du clivage du FGF23. Cette maladie peut se développer tardivement, après la puberté chez les

femmes notamment. Ce constat a conduit Erik A. Imel et ses collaborateurs (62) à étudier le lien entre la carence martiale et le FGF23, mettant en évidence une corrélation inverse du fer sérique avec le FGF23 intact ainsi que sa portion C-terminale chez les sujets atteints d'ADHR, et une corrélation inverse seulement avec la fraction C-terminale du FGF23 (mais pas le FGF23 intact) chez les sujets sains. Leur hypothèse est que la carence martiale serait associée à une augmentation de la production de FGF23 (et non l'inverse car l'excès de FGF23 dans d'autres pathologies n'est pas accompagné de carence martiale).

L'administration intraveineuse de perfusions de polymaltose de fer (63) est également associée à une hypophosphatémie avec augmentation du taux de FGF23. Ce sont les carbohydrates contenus dans les perfusions qui stimuleraient FGF23 (64,65).

b) Signes et symptômes de l'hypophosphatémie (66,67)

L'hypophosphatémie est généralement symptomatique en-deçà d'une concentration plasmatique de 0,32 mmol/l. Outre les effets sur le métabolisme minéral les symptômes sont dus à une déplétion phosphatée intracellulaire.

i. Effets sur le métabolisme minéral

La déplétion phosphatée prolongée est, de manière inexplicée, associée à une inhibition de la réabsorption tubulaire distale de calcium et de phosphore. La réponse initiale osseuse est une augmentation de la résorption, bien que la libération associée de calcium contribue à l'hypercalciurie. Cet effet est probablement lié, au moins en partie, à l'augmentation de la synthèse de calcitriol secondaire à l'hypophosphatémie. Une hypophosphatémie plus durable sera responsable de rachitisme ou d'ostéomalacie.

ii. Effets de la déplétion phosphatée intracellulaire

Le taux de diphosphoglycérate dans les hématies diminue, augmentant l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et entraînant ainsi une hypoxie tissulaire (68); les taux intracellulaires d'adénosine triphosphate diminuent aussi, altérant l'ensemble des fonctions cellulaires dépendantes de la création d'énergie. Ces effets sont responsables des symptômes observés, tels que la myopathie proximale, la rhabdomyolyse, l'encéphalopathie métabolique voire l'insuffisance cardiaque (7,67,69).

2. Hyperphosphatémie

Le rein élimine l'excédent phosphaté sans que la phosphatémie varie jusqu'à 4 grammes d'apports quotidiens. Au-delà de 4 grammes, seule une discrète augmentation pourra être observée. Cet équilibre n'est maintenu qu'en cas d'apports répartis sur la journée : une augmentation brutale des apports sera donc en revanche suivie d'une hyperphosphatémie franche. Concernant les symptômes, l'hyperphosphatémie est le plus souvent asymptomatique. Ses conséquences se manifestent principalement à long terme par des calcifications vasculaires et des perturbations osseuses induites par le déséquilibre hormonal.

a) Toxicité du phosphate

i. Potentiel cytotoxique du phosphate extracellulaire

A des concentrations de phosphate de 1,4 à 2,8 mmol/l, il a été démontré sur des cultures cellulaires endothéliales et épithéliales tubulaires un stress oxydatif important qui conduit à l'apoptose (70–72). Les cultures de cellules musculaires lisses vasculaires en présence d'un excès de phosphate montrent quant à elles une transition phénotypique en ostéoblastes (50,73). Ces 2 phénomènes pourraient

contribuer à expliquer la sénescence et les calcifications vasculaires décrites chez les patients atteints de MRC (74). Certaines études suggéreraient que la toxicité cellulaire procéderait plus des cristaux phosphocalciques insolubles plutôt que du phosphate soluble en lui-même (75–77). Plus précisément, ce seraient les « particules de calciprotéines » qui exerceraient ces effets. En effet, la formation des cristaux phosphocalciques suit un processus physicochimique appelé la nucléation, qui survient lorsque les concentrations de calcium et de phosphate excèdent leurs limites de solubilité. La nucléation est suivie d'une phase de transformation des cristaux qui augmentent progressivement de volume jusqu'à devenir des cristaux d'hydroxyapatite qui peuvent à leur tour précipiter (78). Il a été démontré *in vitro* que cette croissance cristalline était inhibée par des protéines liant ces minéraux telles que la fétuine-A (79). Ces agrégats sont appelés les particules de calciprotéines, et constitueraient un mécanisme de défense contre la précipitation de cristaux dans les tissus (80).

ii. Toxicité spécifique du phosphate

Au plan clinique, plusieurs études ont montré chez des sujets à la fonction rénale normale que ceux ayant une phosphatémie dans les limites supérieures de la normale augmentaient leur risque de développer une MRC, une insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), et des événements cardiovasculaires (81–87). Le phosphate semble donc exercer une toxicité directe systémique.

Le fait qu'un excès d'apports phosphatés induit des lésions rénales de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire est connu depuis les années 1930 (88). Plus récemment, il a été démontré chez le rat une corrélation entre le taux d'excrétion de phosphate par unité néphronique et la sévérité des lésions tubulo-interstitielles, sans que la phosphatémie ait une quelconque influence sur ces lésions (89). Néanmoins, la mortalité et la fréquence de l'IRCT à long terme ne sont pas augmentées chez les

donneurs vivants de rein, qui ont *a fortiori* une augmentation de l'excrétion urinaire de phosphate par unité néphronique, bien qu'il existe une augmentation du taux de FGF23 (90). Les souris déficitaires en FGF23 ou en Klotho présentent un phénotype caractéristique de vieillissement accéléré. Il est cependant intéressant d'observer que le croisement entre les dernières et des souris déficitaires en NaPi2a (diminuant ainsi la réabsorption rénale de phosphate), n'engendre pas ce phénotype (91). De plus, un régime faible en phosphate chez les souris déficitaires en FGF23 corrige également ce vieillissement prématuré (92). Ces modèles expérimentaux semblent donc indiquer que le phosphate est directement impliqué dans le vieillissement prématuré.

b) Causes d'hyperphosphatémie

Outre l'insuffisance rénale (qui sera détaillée plus loin), d'autres situations pathologiques peuvent être source d'hyperphosphatémie :

i. Charge aiguë en phosphate

Celle-ci surpassera la capacité d'excrétion rénale. Elle peut être due à toutes les causes de destruction tissulaire massive (rhabdomyolyse, syndrome de lyse tumorale, hémolyse etc.), puisque le phosphate est le principal anion intracellulaire. Elle s'accompagne d'hypocalcémie par précipitation phosphocalcique dans les tissus. Les apports oraux importants de phosphate rentrent également dans ce cadre, représentés par exemple par l'ingestion de préparations coliques riches en phosphate (Fleet Phospho-Soda®) (93–96) responsables de la néphropathie aiguë aux phosphates, et souvent associée à une phosphatémie très élevée.

ii. Transfert aigu extracellulaire de phosphate

Le transfert extracellulaire a été documenté lors des acidoses lactiques et acidocétoses diabétiques (97–99). Pour des raisons inconnues les autres causes d'acidose ne semblent pas y être associées.

iii. Augmentation de la réabsorption rénale tubulaire en phosphate

L'hypoparathyroïdisme et le pseudo-hypoparathyroïdisme sont respectivement liés à un déficit en PTH et à une résistance rénale à la PTH. Ces patients présentent également une hypocalcémie liée à une diminution de la résorption osseuse et à des pertes urinaires calciques. Une supplémentation vitamino-calcique permet de diminuer la phosphatémie mais ne la normalise que très rarement. L'intoxication à la vitamine D inhibe la sécrétion de PTH et le tableau biologique associe donc hypercalcémie et hyperphosphatémie. Enfin, l'hypocalcémie autosomique dominante liée à une mutation activatrice du CaSR s'accompagne d'hyperphosphatémie due à la diminution des taux de PTH et d'hypercalciurie et peut se compliquer de néphrocalcinose.

B. Maladie rénale chronique, phosphate, et troubles du métabolisme minéral et osseux (TMO)

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est la cause la plus fréquente d'hyperphosphatémie. Lorsque celle-ci est avérée, elle est corrélée à une plus grande mortalité et morbidité chez les patients atteints de MRC (81,100). La dérégulation du métabolisme du phosphate semble cependant délétère à des stades bien plus précoces de la MRC, bien avant que la phosphatémie dépasse les normes biologiques (101). De plus, il a été démontré dans la population générale que les taux à la limite supérieure de la normale étaient associés à une augmentation du risque de MRC, d'IRCT et d'événements cardiovasculaires (86,87).

Les TMO-MRC sont définis par le groupe KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes) comme un trouble systémique du métabolisme minéral et osseux secondaire à l'IRC, se manifestant par une ou plusieurs des anomalies suivantes :

- Anomalies du métabolisme du calcium, du phosphate, de la vitamine D et/ou de la parathormone ;
- Anomalies dans le turn-over, la minéralisation, la solidité, la croissance et/ou le volume osseux ;
- Calcifications vasculaires et/ou des tissus mous.

La cascade des événements physiopathologiques entraînant les TMO débute très tôt dans l'évolution de la MRC (101,102). La progression de la MRC est alors accompagnée d'hyperparathyroïdie secondaire, de calcifications artérielles, voire de déminéralisation osseuse, de fractures et de complications cardiovasculaires (103). La réduction de la réabsorption tubulaire du phosphate est un des premiers événements observés (104,105), secondaire à l'augmentation des phosphatonines, dont FGF23 et la PTH (106,107). Ces phénomènes ne parviennent plus à compenser les anomalies observées à des stades plus avancés de MRC : le déficit en $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, l'hyperparathyroïdie secondaire, et enfin l'hyperphosphatémie s'installent, et entretiennent le cercle vicieux caractéristique des TMO.

1. (Dé)Régulation du phosphate dans la MRC

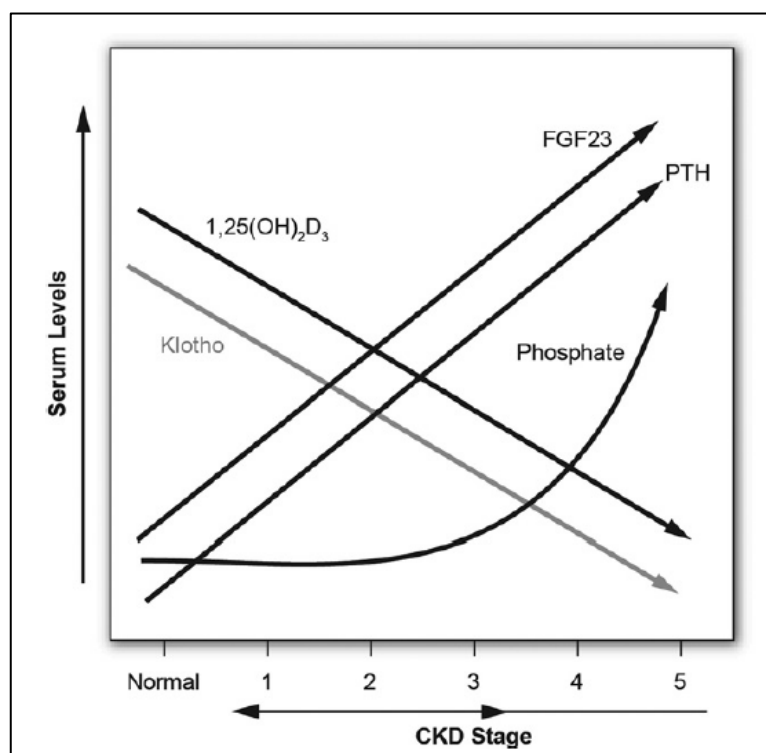
La dérégulation du métabolisme débute très tôt dans l'évolution de la MRC et s'associe à des anomalies cardiovasculaires et osseuses liées à une adaptation inadéquate du système hormonal. Ces anomalies sont médiées par des changements et interconnexions complexes entre les différentes hormones du métabolisme du phosphore dans les organes impliqués que sont l'os, le tube digestif, les glandes parathyroïdes et le rein. La séquence précise des événements

physiologiques qui créent, puis entretiennent ce processus est très peu connue. L'augmentation de FGF23 serait la première anomalie décelée, bien avant que des indicateurs biochimiques de routine ne détectent l'altération de la fonction rénale. Cette augmentation pourrait donc refléter les lésions rénales précoces ou même le déficit en Klotho, bien qu'il ne soit pas clair que l'augmentation de FGF23 précède la diminution de Klotho. Il pourrait s'agir d'un mécanisme compensatoire important pour maintenir une balance phosphatée nulle et éviter la diminution du remodelage osseux, mais serait accompagné d'effets délétères tels que l'hypertrophie ventriculaire gauche (effet indépendant de Klotho) (108).

Concernant l'augmentation de la PTH observée lors de la MRC, elle serait probablement secondaire à une diminution des taux d' $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, elle-même due à une augmentation des taux de FGF23 71 72. De plus, une diminution d' $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ peut induire une diminution de l'expression de Klotho (51). La diminution de ce dernier entraîne alors une résistance rénale à FGF23, qui serait responsable à son tour d'une augmentation de FGF23. Une diminution de 50% de Klotho provoquerait une multiplication par 3 des taux sériques de FGF23 (108). Une augmentation chronique de FGF23 peut en elle-même diminuer l'expression de Klotho (109). Les hypothèses physiopathogéniques seraient donc les suivantes (figure 4) :

- La diminution du nombre de néphrons fonctionnels déclencherait une augmentation de FGF23, qui induirait une diminution d' $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ et de Klotho, entraînant une augmentation de la PTH.
- Une diminution initiale de Klotho mènerait à une augmentation de FGF23, qui diminuerait l' $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ce qui augmenterait les taux de PTH.

Figure 4 : Evolution des acteurs du métabolisme du phosphate dans la MRC



D'après GA Block *et al*, *Am J Kidney Dis* 2013 (100). Serum levels : taux sériques ; CKD stage : stade de MRC.

La PTH pourrait être un régulateur du taux de FGF23 et un régulateur indépendant de l'excrétion urinaire de phosphate, puisque l'administration de PTH à des souris déficientes en FGF23 ou Klotho est suivie d'une nette augmentation de la phosphaturie (110). Dans des modèles expérimentaux de MRC, la PTH augmente l'expression de FGF23, et la parathyroïdectomie corrige l'augmentation de FGF23 (30).

Le FGF23 n'est probablement pas directement responsable des calcifications vasculaires dans la MRC. Les souris déficientes en FGF23 ou en Klotho présentent une hyperphosphatémie et des calcifications vasculaires majeures, et non les souris surexprimant FGF23 (111). De plus, on ne retrouve plus d'hyperphosphatémie ni de calcifications lorsque les modèles cités (déficients en FGF23 ou en Klotho) sont croisés avec ceux déficients en 1- α hydroxylase ou en NaPi2a. Enfin, dans une

étude clinique concernant les MRC de stades 2 à 4, les taux de phosphate élevés étaient corrélés à la présence de calcifications coronariennes indépendamment du taux de FGF23 (112). Il semblerait donc que les effets cardiovasculaires du phosphate et de FGF23 ne résultent pas des mêmes mécanismes.

2. Anomalies osseuses de la MRC (113)

Le risque de fractures est précédé par des troubles histomorphométriques variés et dont le diagnostic repose sur des arguments biologiques, radiologiques et anatomopathologiques.

a) Ostéite fibreuse

Anomalie classiquement la plus fréquente, sa présentation change néanmoins avec le temps et le degré de la MRC. L'os adynamique est en effet plus fréquent chez les patients âgés. L'ostéite fibreuse est due à l'hyperparathyroïdie secondaire et associe un hyper-remodelage osseux (hyper-formation et hyper-résorption) et une fibrose osseuse.

b) Ostéomalacie

Elle est essentiellement liée à une carence en vitamine D et/ou à une intoxication à l'aluminium chez l'insuffisant rénal chronique. Tout comme le rachitisme, elle est caractérisée par un défaut de minéralisation osseuse, mais affecte les adultes dont la croissance est achevée. Le diagnostic peut être suspecté devant une raréfaction minérale osseuse radiologique, voire les stries de Looser-Milkman. Isolée, elle est devenue exceptionnelle depuis l'arrêt de l'utilisation des gels d'aluminium pour contrôler la phosphatémie.

c) *Ostéopathie mixte*

Elle représente l'association de l'ostéite fibreuse et de l'ostéomalacie.

d) *Ostéopathie adynamique*

Elle s'oppose à l'ostéite fibreuse puisqu'elle traduit un défaut de remodelage osseux. Lorsqu'elle est associée à un défaut de minéralisation osseuse, il faut rechercher une intoxication à l'aluminium. Au cours de l'IRCT, elle se développe quand la sécrétion de PTH est freinée par l'utilisation de fortes doses de sels de Ca, la prise de dérivés actifs de la vitamine D et/ou une concentration trop importante de Ca dans le dialysat. Elle est en outre plus fréquente chez les patients diabétiques. Le mécanisme reste obscur. On évoque l'action de la sclérostine qui en excès induirait une freination de l'activité ostéoblastique (114).

3. *Calcifications vasculaires et des tissus mous*

On distingue les calcifications dystrophiques des calcifications métastatiques : les premières surviennent dans des tissus précédemment lésés, alors que les secondes sont observées dans un environnement normal. Au cours de la MRC les 2 formes sont souvent associées. Les calcifications peuvent aussi bien toucher les tissus sous-cutanés ou les articulations que les viscères telles que le cœur ou les poumons. Plus précocement, elles atteignent les artères, et peuvent s'étendre jusqu'aux coronaires. Deux types de calcifications vasculaires existent selon leur topographie. Les calcifications intimaux ou sous-intimaux sont les plus fréquentes, et sont généralement associées à des lésions athéromateuses, surtout chez le patient diabétique. Le second type correspond à la médiacalcose de Mönckeberg, qui est définie par la présence de dépôts calciques dans la média et la lamina élastique interne des artères de petit et moyen calibre, comme les artères radiales,

fémorales et digitales des mains et des pieds. Elle représente une complication classique de l'hyperparathyroïdie secondaire, bien qu'elle puisse survenir en son absence en cas de produit phosphocalcique élevé.

La calciphylaxie est enfin due à des dépôts calciques artériolaires des tissus sous-cutanés et représente une des complications les plus graves de l'IRCT.

4. Stratégies thérapeutiques

L'efficacité et la tolérance de la modification des apports alimentaires en phosphate sont controversées. Une diminution de la phosphatémie et de FGF23 n'a été démontrée que chez les sujets sains soumis à un régime pauvre en phosphate, et non chez les patients atteints de MRC (115–118). Néanmoins, la faible efficacité chiffrée en termes de phosphatémie de ces régimes ne prédit pas leurs bénéfices potentiels cliniques. Une étude concernant des sujets sains a par exemple démontré une augmentation du risque d'hypertrophie ventriculaire gauche avec l'augmentation des apports estimés de phosphate (119), et cette augmentation a été – inconstamment – associée à une élévation des taux de FGF23 (120,121).

Les recommandations actuelles concernant les régimes alimentaires préconisent pourtant une restriction des apports en phosphate seulement lorsque son taux dépasse les valeurs normales. Les textes KDIGO suggèrent par exemple que ces interventions débutent aux stades 3 et 4 de la MRC, alors qu'aucune étude contrôlée randomisée n'a encore démontré l'efficacité de telles pratiques.

L'application des restrictions alimentaires en phosphate est devenue particulièrement difficile étant donné l'utilisation massive d'additifs alimentaires riches en sels de phosphates dans l'industrie alimentaire. Ceux-ci sont désignés comme de « l'amidon modifié », et peuvent être légalement ajoutés en tant que conservateurs, émulsifiants ou exhausteurs de goût. Non seulement leurs taux sont très élevés dans

les produits alimentaires industriels, mais leur absorption digestive est aussi bien plus importante que le phosphate provenant de l'alimentation naturelle (122). Privilégier l'exclusion de ces produits permettrait en soi de diminuer considérablement les apports en phosphate.

Les KDIGO recommandent également d'utiliser des traitements chélateurs du phosphate chez les patients atteints de MRC ayant une hyperphosphatémie malgré un régime pauvre en phosphate. Ces traitements agissent sur l'absorption intestinale passive du phosphate. Pourtant, une étude de Block et al a récemment montré que malgré une diminution efficace – quoique modérée – de la phosphatémie et de la phosphaturie sous traitement chélateur en comparaison avec le placebo, on observait non seulement l'absence de diminution des taux de FGF23, mais surtout une augmentation des calcifications artérielles (coronariennes et aortiques) sur une durée de 9 mois (123). Il est par ailleurs intéressant d'observer que l'expression du cotransporteur intestinal du phosphate NaPi2b est diminuée lors de la MRC, et que dans des modèles expérimentaux, la diminution des apports phosphatés ou le traitement par chélateurs du phosphate sont suivis d'une augmentation de l'expression de ces cotransporteurs. L'efficacité théorique de ces traitements est donc équivoque.

D'autres traitements ont été étudiés pour le contrôle de la phosphatémie. La vitamine B₃ et ses métabolites inhiberaient par exemple directement le cotransporteur NaPi2b, et ainsi l'absorption digestive active du phosphate (124,125). Le Chitosan® sous forme de gommes à mâcher a également constitué une alternative en ciblant le phosphate contenu dans la salive (126) bien qu'elle soit actuellement décriée (127). Au total, aucune stratégie thérapeutique ne repose actuellement sur des preuves scientifiques fondées démontrant que le contrôle de la

phosphatémie au cours de la MRC réduit la mortalité globale et plus particulièrement la mortalité cardiovasculaire.

.III. Moyens d'étude de l'excrétion urinaire du phosphate

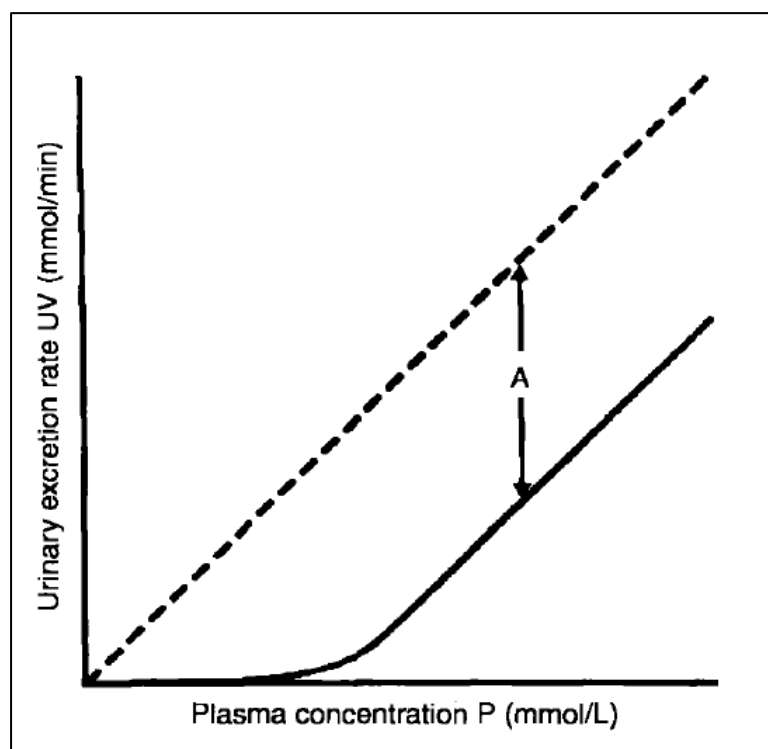
Les mesures urinaires de phosphate semblent être plus informatives sur l'absorption phosphatée que les taux sériques. Cependant, ni l'excrétion fractionnelle de phosphate (FePi) ni la phosphaturie rapportée à la créatininurie ne sont associées à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire et toutes causes confondues dans une étude prospective suivant 1325 hommes sur une durée médiane de 9,3 ans quelque soit leur fonction rénale (128). Néanmoins, une étude récente de Dominguez *et al* suggère que les sujets ayant un taux élevé de FGF23 et bas de FePi ont un risque accru de morbidité à terme (129).

L'excrétion urinaire de phosphate est probablement le reflet des apports alimentaires en phosphate chez le sujet sain, mais surtout celui de la fonction rénale et du taux de FGF23 chez les patients atteints de MRC. En effet, diminuer les apports en phosphate du sujet sain diminue les taux de FGF23, mais pas chez le patient insuffisant rénal chronique (130). Il est donc indispensable de déterminer quels sont les facteurs déterminant l'homéostasie rénale du phosphate indépendamment des apports. De nombreux outils d'étude de l'excrétion urinaire du phosphate existe, mais un seul s'affranchit de l'influence des apports phosphatés : le taux maximal de réabsorption tubulaire du phosphate rapporté au débit de filtration glomérulaire (DFG) (**TmPO4/DFG**). Le taux de réabsorption de phosphate (**TRP**) est la fraction de phosphate filtré qui est réabsorbée par les tubules, et permet de

calculer la fraction d'excrétion du phosphate ($FePi = 1 - TRP$). La FePi est corrélée à la **phosphaturie des 24 heures** dans la plupart des études, contrairement au **rapport de la phosphaturie sur la créatininurie** (130).

Le $TmPO_4/DFG$ est ainsi considéré comme le moyen le plus précis d'évaluer le transport rénal de phosphate, et représente le seuil théorique rénal de réabsorption de phosphate, correspondant à la limite inférieure théorique de phosphatémie en dessous de laquelle tout le phosphate filtré est réabsorbé. Initialement ce seuil avait été mis au point au cours de tests fonctionnels où une solution de sels de phosphate était administrée en continu par voie intraveineuse (131). La phosphatémie et la phosphaturie suivies pendant plusieurs heures permettaient d'établir une courbe en fonction de la phosphatémie et du taux d'excrétion du phosphate. Cette courbe présente la même pente que celle de l'inuline administrée de manière concomitante. Le taux d'excrétion du phosphate est cependant inférieur à celui de l'inuline de manière constante et quelque soit la phosphatémie en raison de la réabsorption tubulaire de phosphate, inexistante pour l'inuline. Les courbes sont donc parallèles, et la distance verticale entre les deux courbes peut être considérée comme le $TmPO_4$, soit le taux maximal de réabsorption de phosphate (figure 5).

Figure 5 : Relation entre la concentration plasmatique et l'excrétion urinaire de l'inuline et du phosphate



D'après RB Payne, *Ann Clin Biochem* 1998 (132). La droite en pointillés correspond à la relation entre le débit urinaire (en ordonnées) et la concentration plasmatique de l'inuline ; la droite pleine correspond à celle du phosphate. La distance entre les deux (A sur la figure) correspond au taux maximal de réabsorption du phosphate.

Comme nous l'avons précisé précédemment, la pente des 2 courbes est identique, et représente le DFG. Elle représente également le rapport entre la distance verticale (Tm_{PO_4}) et la distance horizontale entre les 2 courbes, celle-ci étant l'intercept de la droite de régression du phosphate avec l'axe des abscisses (figure 5). Elle peut donc être calculée comme le rapport entre le Tm_{PO_4} et le DFG et correspond au Tm_{PO_4}/DFG , indépendant de la fraction filtrée glomérulaire.

Il existe cependant chez le sujet à jeun une déviation de cette droite de régression, puisque le taux d'excrétion urinaire de phosphate est en situation de jeune supérieure à celle attendue par cette courbe.

Après avoir déterminé les facteurs influençant cette courbe de manière constante, Walton et Bijvoët ont établi un nomogramme qui permet d'estimer le

TmPO₄/DFG sans perfusion de phosphate, et avec un seul prélèvement sanguin à jeun, et un seul échantillonnage d'urines concomitant (131).

Une formule a par la suite été validée pour une plus grande précision de l'estimation du TmPO₄/DFG par les équations suivantes (133):

- Le TRP est déterminé par le calcul suivant :

$$\text{TRP} = 1 - [(U_p \times P_{cr}) / (P_p \times U_{cr})]$$

- Si le TRP est inférieur ou égal à 0,86 :

$$\text{TmPO}_4/\text{DFG} = P_p \times \text{TRP}$$

- Si le TRP est supérieur à 0,86 :

$$\text{TmPO}_4/\text{DFG} = 0,3 \times \text{TRP} / [1 - (0,8 \times \text{TRP})] \times P_p$$

U_p et U_{cr} sont les concentrations de phosphate et de créatinine urinaires, P_p et P_{cr} sont les concentrations de phosphate et de créatinine sanguines.

Les normes du TmPO₄/DFG varient selon l'âge et le sexe et sont représentées dans le [tableau 1 \(132\)](#). Il est en général utilisé dans les situations d'hypophosphatémie dans le but de confirmer un diabète phosphaté. A notre connaissance, une seule étude a utilisé le TmPO₄/DFG dans l'insuffisance rénale chronique pour étudier l'efficacité des chélateurs du phosphate sur l'homéostasie du phosphate (134).

Tableau 1 : Normes du TmPO4/DFG selon l'âge et le sexe

Age	Sexe Masculin (mmol/l)	Sexe Féminin (mmol/l)
Nouveau-né	1,27 – 2,59	1,27–2,59
1 mois – 2 ans	1,15 – 1,73	1,15 – 1,73
2 – 12 ans	1,22 – 1,60	1,22 – 1,60
12 – 16 ans	1,09 – 1,47	1,09 – 1,47
16 – 25 ans	1,07 – 1,89	1,02 – 2,05
25 – 45 ans	0,99 – 1,34	0,95 – 1,42
45 – 65 ans	0,89 – 1,34	0,87 – 1,40
65 – 75 ans	0,79 – 1,34	0,79 – 1,34

D'après RB Payne, *Ann Clin Biochem* 1998.

.IV. Objectifs de l'étude

Nous avons vu que l'homéostasie du phosphate chez le sujet sain était conditionnée par de nombreux facteurs interagissant de manière complexe. Cette complexité atteint un degré supérieur lors de la MRC, où les facteurs déterminants la régulation rénale du phosphate sont encore très peu connus.

Le but de cette étude est de rechercher les déterminants spécifiques de la régulation tubulaire rénale du phosphate lors de la MRC en tentant de s'affranchir de facteurs confondants comme les apports alimentaires. Ceux-ci semblent influencer de manière différente l'excrétion urinaire de phosphate selon l'existence ou non de mécanismes compensateurs mis en place lors de la MRC.

Pour y parvenir, l'objectif est d'étudier les déterminants du $TmPO_4/DFG$ lors de l'insuffisance rénale chronique du stade 2 au stade 4. Dans cette étude prospective transversale, nous nous intéressons aux caractéristiques cliniques des patients inclus et avons procédé à un protocole de prélèvements sanguins et urinaires permettant d'établir une corrélation entre les variations du $TmPO_4/DFG$ et les modifications biologiques observées.

PATIENTS ET METHODES

.I. Sélection des patients

Cette étude prospective transversale monocentrique a été menée dans le service de néphrologie et de dialyse du centre hospitalier de Boulogne-sur-Mer. Cinquante-sept patients suivis dans le service sont inclus de janvier 2013 à avril 2014. Les critères d'inclusions sont les suivants :

- sujet adulte (au moins 18 ans) ;
- insuffisance rénale chronique définie par un DFG (estimé par la formule MDRD) compris entre 90 et 15/ml/min/1,73m².

Les critères d'exclusions sont les suivants :

- suivi pour myélome, cancer avec ou sans métastases osseuses connues, sarcoïdose, lymphome, cirrhose hépatique avérée, transplantation ;
- antécédent de parathyroïdectomie, thyroïdectomie;
- utilisation des dérivés actifs de la vitamine D, calcimimétiques, biphosphonates, œstrogènes, chélateurs du phosphore, sels de magnésium, dérivés d'aluminium, calcium, supplémentation en phosphore.

.II. Déroulement de l'étude

A. Recueil des données cliniques

A l'inclusion et après consentement signé par les patients, l'ensemble des données démographiques comprenant l'âge, le poids et la taille pour le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC), les antécédents médicaux et chirurgicaux, est

recueilli ainsi que les traitements et les facteurs de risques cardio-vasculaires (hypertension artérielle, dyslipidémie, tabagisme actif, diabète). Les stades d'insuffisance rénale reconnus par les KDOQI (DFG entre 90 et 60ml/min/1,73m² pour le stade 2, entre 60 et 30ml/min/1,75m² pour le stade 3 et entre 30 et 15ml/min/1,73m² pour le stade 4) sont notés.

B. Protocole de prélèvements sanguins et urinaires

Une première information médicale orale a lieu lors de la consultation de suivi et une fiche d'information écrite ([Annexe 1](#)) est remise aux patients. Une seconde information sur les modalités des prélèvements sanguins et du recueil des urines est fournie par les infirmières diplômées d'état en charge du protocole lors d'une seconde consultation, ainsi que l'ordonnance des bilans biologiques ([Annexe 2](#)).

Outre les analyses spécifiques requises pour le protocole de recherche, les prélèvements sanguins et urinaires ont eu lieu dans le cadre du suivi des patients. Le protocole se déroule de la manière suivante :

- Pas de restriction alimentaire particulière ;
- Un recueil d'urines des 24 heures habituel, en jetant les premières urines de la veille et en conservant les dernières urines du matin ;
- A jeun, après les dernières urines du matin, les sujets boivent 200 à 400 ml d'eau faiblement minéralisée (eau de Volvic®) ;
- Les urines des 2 heures suivant les dernières urines du matin sont enfin recueillies séparément.

Les patients se rendent dans le laboratoire d'analyses médicales du centre hospitalier de Boulogne-sur-Mer où tous les prélèvements sont centralisés. Les résultats du bilan biologique sont recueillis par la suite.

.III. Techniques de dosage

A. Biologie standard

Les dosages biochimiques sanguins et urinaires ordinaires correspondent aux techniques standard utilisées dans le laboratoire de l'hôpital de Boulogne-sur-Mer. Il en allait de même pour les analyses hématologiques.

B. Calcul du TmPO4/DFG

Le taux de réabsorption du phosphore (TRP) est d'abord calculé à partir des dosages de phosphate et de créatinine d'une part sanguins, d'autre part urinaires sur l'échantillon d'urines des 2 heures suivant celui des 24 heures. La formule suivante est utilisée :

$$\text{TRP} = 1 - [(U_p \times P_{Cr}) / (P_p \times U_{Cr})]$$

Le TmPO4/DFG est déterminé par l'algorithme publié par JH Barth *et al.*

- Si le TRP est inférieur ou égal à 0,86 :

$$\text{TmPO4/DFG} = \text{TRP} \times P_p$$

- Si le TRP est supérieur à 0,86 :

$$\text{TmPO4/DFG} = 0,3 \times \text{TRP} / [1 - (0,8 \times \text{TRP})] \times P_p$$

C. Métabolisme minéral osseux et du phosphore

1. PTH, vitamine D, et marqueurs du remodelage osseux

La technique de chimiluminescence Liaison® du laboratoire Diasorin (Saluggia, Italie) est utilisée pour le dosage de la 25(OH)D₃. Ce dosage détecte aussi bien la vitamine D₂ que la vitamine D₃. La sensibilité fonctionnelle est inférieure à

4 ng/ml et la variabilité intra- et inter-dosage est évaluée à 3,9% et 7,6% respectivement. Son exactitude est de 99%.

Le taux de PTH a été déterminé dans le sérum par une technique de chimiluminescence de Siemens® sur le système Immulite 2000® (Erlangen, Allemagne). Cette technique est fondée sur la reconnaissance des zones C-terminale (AA 44-84) et N-terminale (AA 1-34) de la PTH (135). Ce dosage reconnaît spécifiquement la PTH intacte (1-84) mais il existe une réaction croisée à hauteur de 44,8% avec la PTH tronquée (7-84). Afin de réduire cette imprécision, les valeurs obtenues sont corrigées grâce à un facteur correcteur établi en comparaison avec la méthode Allegro, référence pour le dosage de la PTH active, avec l'équation suivante :

$$\text{PTH intacte} = 0,91 \text{ Allegro} + 15,6$$

Les normes du laboratoire sont situées entre 11 et 67 ng/ml. Les qualités intrinsèques de ce test sont représentées par une sensibilité de 3 ng/ml, un coefficient de variabilité intra-dosage de 5% et inter-dosage de 7,5%.

Les dosages d'ostéocalcine, de crosslaps sérique (télopeptides C-terminaux du collagène de type I) et d' $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sont envoyés pour analyse au centre de biologie pathologie du CHRU de Lille. Les taux d'ostéocalcine et le crosslaps sérique sont obtenus par techniques immunologiques d'électrochimiluminescence (laboratoire Roche Diagnostics, Meylan, France) et leurs valeurs de références sont respectivement de 5 à 35 ng/ml, et inférieures à 8600 pmol/l. L' $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ est mesurée par la technique immunologique de chimiluminescence IDS iSYS (Boldon, Royaume-Uni).

2. FGF23 et α -Klotho

Le plasma utilisé pour la mesure des concentrations circulantes de FGF23 et de α -Klotho est recueilli dans des tubes EDTA conservés à -20°C et envoyé au laboratoire INSERM UMR-S 1088 de l'université Jules Verne de Picardie.

La concentration plasmatique de FGF23 (forme C-terminale) est mesurée grâce à un kit ELISA (Immutopics Inc, San Clemente, Etats-Unis). Ce test repose sur des anticorps polyclonaux de chèvre dirigés contre les épitopes des parties NH₂-terminale et COOH-terminale de FGF23. Les tests sont réalisés en *duplicata*. La sensibilité du kit ELISA annoncée par le fournisseur est de 1,5 RU/ml pour des valeurs normales comprises entre 20 et 125 RU/ml.

Concernant α -Klotho, le test ELISA commercialisé par TECOmedical AG (Sissach, Suisse) repose sur l'utilisation de deux anticorps monoclonaux de souris de haute affinité pour α -Klotho (67G3) et pour l'anticorps anti- α -Klotho (91F1). Il est également réalisé en *duplicata* pour chaque patient. La sensibilité du kit ELISA annoncée par le fournisseur est de 6,15 pg/ml pour des valeurs normales comprises entre 239 et 1266 pg/ml.

.IV. Analyses statistiques

Les résultats sont exprimés en fréquence et pourcentage pour les variables catégorielles et en moyenne et déviation standard pour les variables quantitatives. Pour les analyses univariées, les tests de corrélation de Spearman et de Pearson ont été utilisés entre le TmPO₄/DFG ou le TRP et chaque déterminant du métabolisme phosphocalcique, ainsi qu'entre le TmPO₄/DFG et les autres variables analysées. Les tests U de Mann-Whitney et t de Student sont quant à eux employés pour les comparaisons de groupes. Lorsqu'il existe plus de 2 groupes, le test ANOVA est

utilisé. L'analyse multivariée est fondée sur un modèle de régression multiple pas à pas.

Toutes les analyses statistiques sont réalisées par le logiciel SAS (version 9.3, SAS Institute, Cary, Etats-Unis). Les valeurs de p inférieures à 0,05 ont été considérées comme significatives.

.V. Ethique

Cette étude a été menée en accord avec les recommandations de la déclaration des droits de l'homme d'Helsinki et a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes de la région Nord-Ouest IV (référence HP 13/10). Chaque patient a donné un consentement éclairé par écrit autorisant l'utilisation anonyme de ses données cliniques et paracliniques aux fins du protocole de recherche médicale ([Annexe 3](#)). Les données ont été recueillies anonymement et le protocole est déclaré auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (traitement n°24).

RESULTATS

.I. Analyse descriptive de la population étudiée

A. Caractéristiques démographiques et cliniques

1. Caractéristiques générales

L'étude a inclus 57 patients suivis dans le service de néphrologie de l'hôpital de Boulogne-sur-Mer pour MRC des stades 2 (11 patients, 19,3%), 3 (24 patients, 42,1%) et 4 (22 patients, 38,6%). La médiane d'âge est de 65,78 ans [étendue, 40,4-85,04], et la majorité (64,9%) des patients sont des hommes. Les causes d'insuffisance rénale chronique les plus représentées sont les néphropathies vasculaire (29 patients soit 50,9% des sujets inclus) et diabétique (16 patients, 28,1% des patients), 13 patients étant considérés comme ayant les 2 étiologies d'insuffisance rénale (tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques générales des patients

	n=57
Age, années, médiane [étendue]	65,8 [40,4-85,0]
Sexe masculin, n (%)	37 (64,9)
Stades de la MRC	
Stade 2, n (%)	11 (19,3)
Stade 3, n (%)	24 (42,1)
Stade 4, n (%)	22 (38,6)
Etiologie de la MRC	

Vasculaire, n (%)	29 (50,9)
Diabétique, n (%)	16 (28,1)
Glomérulopathie primitive, n (%)	4 (7,0)
Urologique, n (%)	5 (8,8)
Héréditaire, n (%)	4 (7,0)
Indéterminée, n (%)	11 (19,3)
Autres, n (%)	3 (5,3)

Abréviations : MRC : maladie rénale chronique.

2. Facteurs de risque cardiovasculaire

L'hypertension artérielle nécessitant un traitement médicamenteux est quasiment constante puisqu'elle existe chez 52 patients (92,9%). Les autres facteurs de risque cardiovasculaire sont également fréquents : la diabète affecte 38,6% de la population étudiée, l'IMC médian est relativement élevé (30,1 [19,7-43,6] kg/m²) (tableau 3). Les antécédents vasculaires ont aussi été étudiés. Les antécédents d'événements coronariens (angor stable ou syndrome coronarien aigu ayant fait la preuve d'une coronaropathie) sont présents chez 12 (21,4%) des patients, une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) chez 8 (14,6%) patients, et des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) chez 5 d'entre eux (9,1%). Une insuffisance cardiaque atteint 10 patients, dont 4 avec fonction systolique conservée. L'hypertrophie ventriculaire gauche est fréquente, touchant 32,7% des patients (17/57).

Tableau 3 : Facteurs de risque cardiovasculaire

	n=57
HTA traitée, n (%)	52 (92,9)
Diabète, n (%)	22 (38,6)
IMC, kg/m ² médiane [étendue]	30,1 [19,7-43,6]
Tabagisme actif, n (%)	10 (17,6)
Antécédent vasculaire, n (%)	20 (35,8)

Abréviations : HTA : hypertension artérielle ; IMC : indice de masse corporelle.

3. Traitements des patients

Les patients sont largement traités par inhibiteurs du système rénine-angiotensine représentés par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (26,3%) et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARAI) (49,1%). Les patients reçoivent fréquemment des diurétiques de l'anse (45,6%) et/ou thiazidiques (40,4%). La goutte nécessitant un traitement par inhibiteurs de la synthèse d'acide urique (allopurinol ou febuxostat) est retrouvée chez 38,6% des patients (22/57). Il est à noter que très peu de patients (3/57) sont traités par agents stimulant l'érythropoïèse (ASE). Enfin, une supplémentation par 25(OH)D₃ est prescrite chez 22 patients (38,6%) à l'inclusion (tableau 4).

Tableau 4 : Traitements lors de l'inclusion

	n=57
IEC, n (%)	15 (26,3)
ARAI, n (%)	28 (49,1)
Diurétiques de l'anse, n (%)	26 (45,6)

Diurétiques thiazidiques, n (%)	23 (40,4)
Goutte traitée, n (%)	22 (38,6)
Vitamine D₃, n (%)	22 (38,6)
cholécalférol	19 (33,3)
calcifédiol	3 (5,3)
ASE, n (%)	3 (5,3)

Abréviations : IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; ARAlI : antagonistes du récepteur de l'angiotensine II ; ASE : agents stimulant l'érythropoïèse.

B. Caractéristiques biologiques

1. Métabolisme phosphocalcique

La calcémie médiane est à 2,32 mmol/l, sans hypo- ni hypercalcémie majeure dans la cohorte [2,06-2,63]. La calcémie ionisée médiane est à 1,15 mmol/l [1-1,3]. La phosphatémie médiane est également satisfaisante (1,13 mmol/l [0,78-1,7]). Le taux médian de TmPO₄/DFG est de 0,81 mmol/l [0,51-1,27]. Concernant les hormones du métabolisme phosphocalcique, la PTH médiane est à 96 ng/l [21-276], la 25(OH)D₃ à 24,6 µmol/l sans hypervitaminose D₃ dans la cohorte [7,8-55,9]. Le taux médian de FGF23 est de 166,4 RU/ml avec une importante étendue des valeurs [15-16976]. Le taux de Klotho est en médiane de 396,6 pg/ml [47,6-1128,5] ([tableau 5](#)).

2. Eléments biologiques de l'insuffisance rénale

La médiane de débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD (DFGe/MDRD) est à 42 ml/min/1,73m². La protéinurie médiane est faible à 0,24 g/24h [0-6,96], ainsi que l'albuminurie, chiffrée à 11,5 mg/24h [0-1369]. L'uricémie est en médiane à 392 µmol/l [172-928,2] ([tableau 5](#)).

Tableau 5 : Caractéristiques biologiques rénales et métabolisme**phosphocalcique**

	Médiane [étendue]
DFGe/MDRD, ml/min/1,73m²	42 [16-78]
Protéinurie des 24h, g/24h	0,24 [0-6,96]
Albuminurie, mg/24h	11,5 [0-1369]
Uricémie, µmol/l	392,7 [172,6-928,2]
Calcémie, mmol/l	2,32 [2,09-2,63]
Phosphatémie, mmol/l	1,13 [0,78-1,7]
Phosphaturie des 24h, mmol/24h	24 [4,8-47,3]
TRP, %	0,73 [0,4-0,95]
TmPO₄/DFG, mmol/l	0,81 [0,51-1,27]
PTH, ng/l	96 [21-276]
25(OH)D₃, µmol/l	24,6 [7,8-55,9]
1,25(OH)₂D₃, pg/ml	31,5 [5-97]
Ostéocalcine, ng/ml	27,5 [10-92]
Crosslaps, pmol/l	4024 [906-10745]
FGF23, RU/ml	166,4 [15-16976]
Klotho, pg/ml	396,6 [47,6-1128,5]

Abréviations : DFGe/MDRD : débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD ; TRP : taux de réabsorption du phosphate ; TmPO₄/DFG : taux maximal de réabsorption tubulaire du phosphate rapporté au débit de filtration glomérulaire ; PTH : parathormone ; 25(OH)D₃ : 25 hydroxyvitamine D₃ ; 1,25(OH)₂D₃ : 1,25 dihydroxyvitamine D₃ ; FGF23 : facteur de croissance des fibroblastes 23.

La majorité des patients ne présentent pas d'anémie. Concernant le bilan martial, la ferritinémie médiane est à 134 ng/ml [23-2300] en regard d'un coefficient de saturation de la sidérophiline (CSS) médian à 24,1 % [11,4-69,7]. Il n'existe pas de syndrome inflammatoire majeur (tableau 6).

Tableau 6 : Anémie, bilan martial et syndrome inflammatoire

	Médiane [étendue]
Hémoglobine, g/dl	13,2 [8,3-17]
Fer sérique, µmol/l	14 [5,9-35,2]
CSS, %	24,1 [11,4-69,7]
Ferritinémie, ng/ml	134 [23-2300]
CRP, mg/l	3,5 [0-24,4]
Fibrinogène g/l	4,2 [2,8-7,5]

Abréviations : CSS : coefficient de saturation de la sidérophiline ; CRP : protéine C-réactive.

3. Hormones sexuelles

Toutes les patientes sont ménopausées à l'inclusion. Par conséquent, la majorité d'entre elles présentent des taux de 17- β -œstradiol et de progestérone indétectable. La médiane de la testostéronémie est quant à elle à 2,19 ng/ml [0-5,5] (tableau 7).

Tableau 7 : Hormones sexuelles

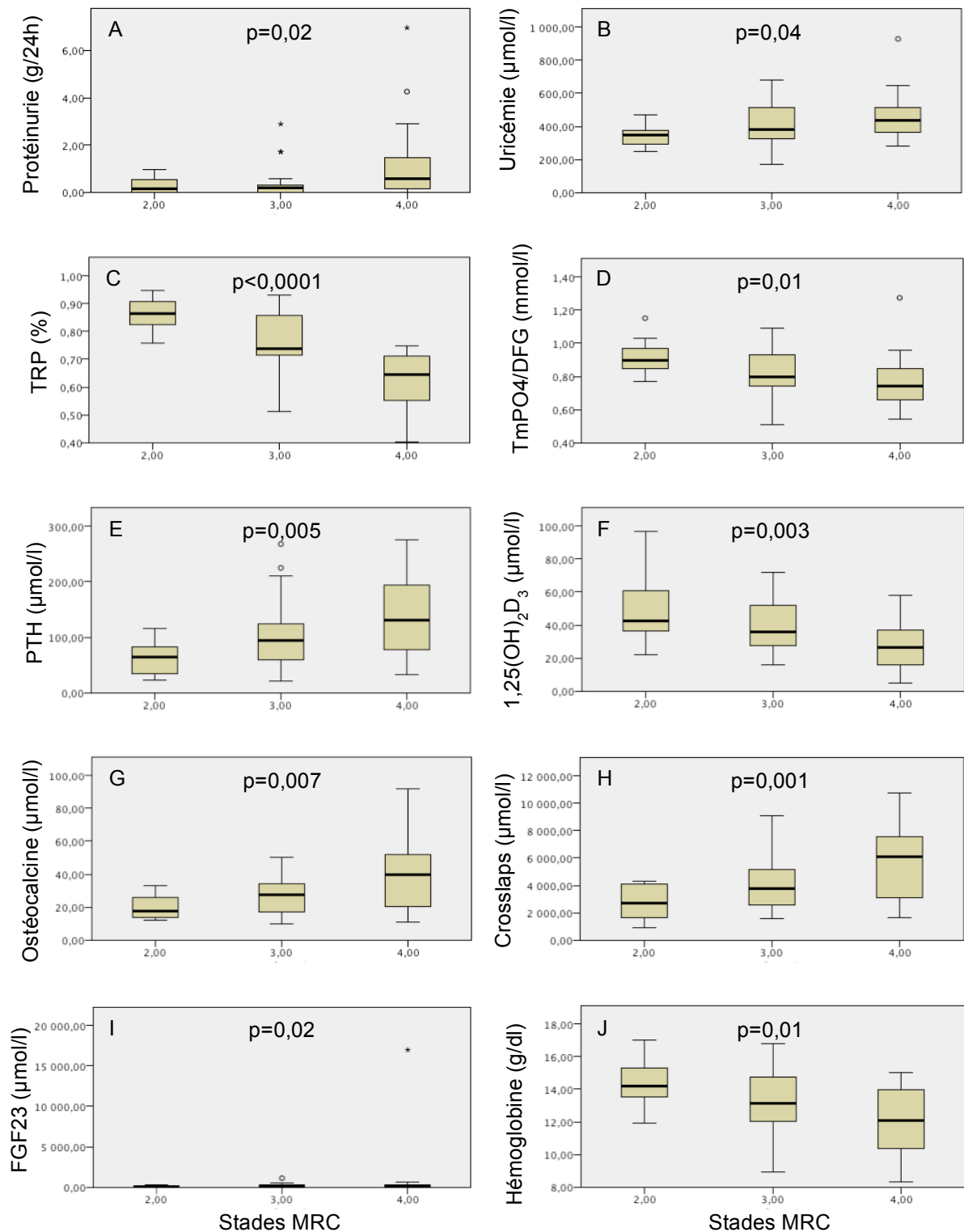
	Médiane [étendue]
17- β -œstradiol, pg/ml	25,9 [0-100,7]
Progestérone, ng/ml	0,49 [0-18,24]
Testostérone, ng/ml	2,19 [0-5,5]

4. Caractéristiques biologiques selon les stades de la MRC

L'analyse des variances au sein des sous-groupes selon les stades de la MRC révèle des différences significatives pour le TRP et le TmPO₄/DFG, qui diminuent

tous deux avec la progression de la MRC d'un stade à l'autre (respectivement $p < 0,0001$ et $p = 0,01$), tandis que la PTH et les paramètres du remodelage osseux (ostéocalcine et crosslaps) augmentent (respectivement $p = 0,005$, $0,007$ et $0,001$). Les taux de FGF23 sont également significativement supérieurs dans les stades 4 de la MRC comparés aux stades 3, et dans les stades 3 comparés aux stades 2 ($p = 0,02$) (figure 6). Enfin, les taux d'hémoglobine sont également inférieurs dans les stades avancés de MRC ($p = 0,01$).

Figure 6 : Caractéristiques des patients selon les stades la MRC



Abréviations : MRC : maladie rénale chronique, TRP : taux de réabsorption du phosphate ; TmPO4/DFG : taux maximal de réabsorption tubulaire du phosphate rapporté au débit de filtration glomérulaire ; PTH : parathormone ; 1,25(OH)₂D₃ : 1,25 dihydroxyvitamine D₃ ; FGF23 : facteur de croissance des fibroblastes 23.

.II. Déterminants du TmPO4/DFG dans la MRC

A. TmPO4/DFG et acteurs du métabolisme phosphocalcique

En analyse univariée, seuls la phosphatémie et le taux de PTH sont corrélés au taux de TmPO4/DFG dans le métabolisme phosphocalcique (respectivement $p < 0,0001$ et $p = 0,02$) (tableau 8). La phosphatémie est positivement corrélée au TmPO4/DFG alors que la PTH est inversement corrélée (figure 7). Le TmPO4/DFG n'est pas corrélé avec le FGF23 alors que le TRP l'est inversement ($R = -0,38$, $p = 0,01$) (tableau 9). Le taux de Klotho circulant n'est corrélé ni au TmPO4/DFG ni au TRP. En analyse multivariée, la PTH est liée au TmPO4/DFG sans que cette corrélation soit significative ($p = 0,06$) (tableau 12).

Tableau 8 : Déterminants du TmPO4/DFG dans le métabolisme phosphocalcique (analyse univariée)

	R	p
Supplémentation en 25(OH)D₃	-	0,31
Calcémie	-0,06	0,64
Phosphatémie	0,53	<0,0001
PTH	-0,31	0,02
25(OH)D₃	-0,15	0,28
1,25(OH)₂D₃	0,02	0,87
FGF23	0,01	0,95
Klotho	-0,02	0,92
Ostéocalcine	0,009	0,95
Crosslaps	-0,11	0,42

Abréviations : TmPO4/DFG : taux maximal de réabsorption tubulaire du phosphate rapporté au débit de filtration glomérulaire ; PTH : parathormone ; 25(OH)D₃ : 25 hydroxyvitamine D₃ ; 1,25(OH)₂D₃ : 1,25 dihydroxyvitamine D₃ ; FGF23 : facteur de croissance des fibroblastes 23.

Tableau 9 : Déterminants du TRP (analyse univariée)

	R	p
DFGe/MDRD	0,77	<0,0001
PTH	-0,52	<0,0001
FGF23	-0,38	0,01
Klotho	0,22	0,16

Abréviations : TRP : taux de réabsorption du phosphate ; DFGe/MDRD : débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD ; PTH : parathormone ; FGF23 : facteur de croissance des fibroblastes 23.

B. TmPO4/DFG et insuffisance rénale

Nous avons précédemment vu que le taux de TmPO4/DFG est significativement plus bas dans les stades avancés de la MRC. Le lien est également significatif avec le DFGe/MDRD en analyses univariée (R=0,38, p=0,003) et multivariée ($\beta=0,004$, p=0,0004) (tableaux 10 et 13). La corrélation est positive entre les deux variables (R=0,38) (figure 7).

Tableau 10 : Déterminants du TmPO4/DFG dans les paramètres associés à l'insuffisance rénale (analyse univariée)

	R	p
DFGe/MDRD	0,38	0,003
Stades MRC	-	0,04
Etiologie de la MRC	-	0,24
Protéinurie des 24h	-0,13	0,34
Albuminurie	-0,32	0,03
Non-diabétiques	0,19	0,26
Uricémie	-0,16	0,22
Goutte traitée	-	0,02

Abréviations : TmPO4/DFG : taux maximal de réabsorption tubulaire du phosphate rapporté au débit de filtration glomérulaire ; DFGe/MDRD : débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD ; MRC : maladie rénale chronique.

On n'observe pas de corrélation entre le TmPO4/DFG et la protéinurie des 24h (p=0,34), alors qu'il existe un lien inverse avec l'albuminurie (R=-0,32, p=0,03). Néanmoins, ce lien n'est pas retrouvé en analyse multivariée d'une part, et n'est pas présent dans le sous-groupe des patients n'étant pas diabétiques d'autre part (p=0,26).

Le bilan de l'anémie a également été étudié (tableau 11). Le taux d'hémoglobine est inversement lié avec le TmPO4/DFG aussi bien en analyses univariée (R=-0,34, p=0,009) (figure 7) que multivariée (β =-0,044, p<0,0001) (tableau 14). Concernant le bilan martial, seule la ferritinémie est significativement liée au TmPO4/DFG en analyse univariée (R=-0,28, p=0,03). Concernant le FGF23, le lien négatif est à la limite de la significativité avec l'hémoglobine et le fer sérique (respectivement p= 0,055 et 0,057) (tableau 12).

Enfin, la goutte nécessitant un traitement est associée au TmPO4/DFG alors que ce n'est pas le cas du taux de l'uricémie (respectivement $p=0,02$ et $0,22$), ni de la fraction d'excrétion de l'acide urique.

Tableau 11 : Déterminants du TmPO4/DFG dans le bilan de l'anémie (analyse univariée)

	R	p
Hémoglobine	-0,34	0,009
Fer sérique	-0,23	0,07
CSS	-0,23	0,08
Ferritinémie	-0,28	0,03

Abréviations : TmPO4/DFG : taux maximal de réabsorption tubulaire du phosphate rapporté au débit de filtration glomérulaire ; CSS : coefficient de saturation de la sidérophiline.

Tableau 12 : Déterminants du FGF23 dans le bilan de l'anémie (analyse univariée)

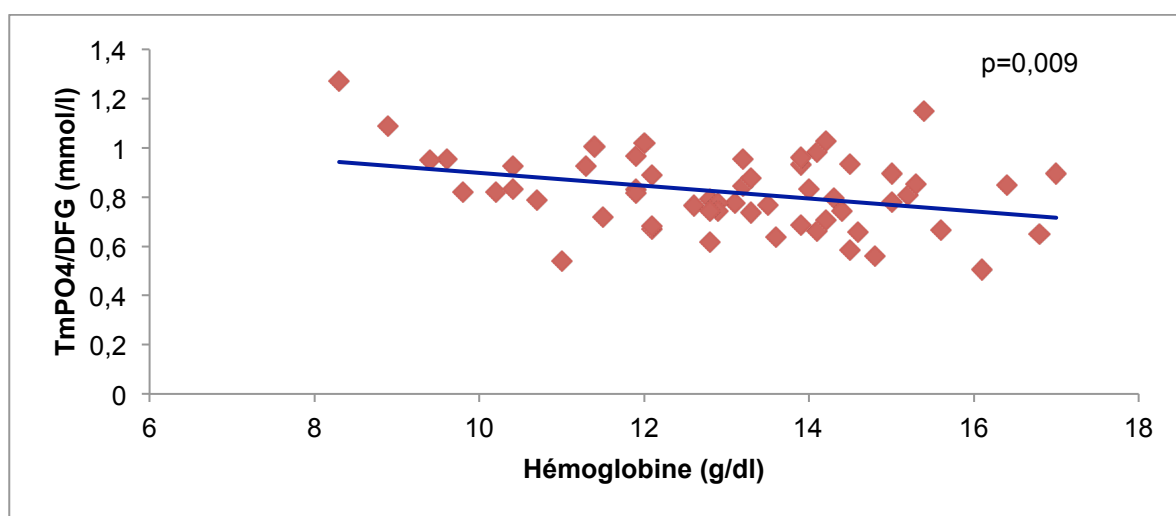
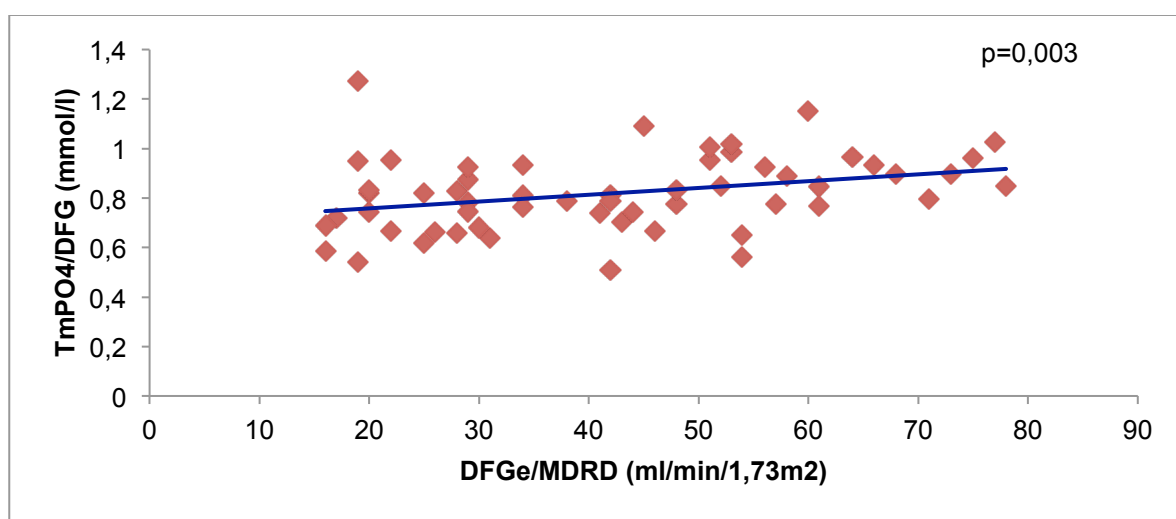
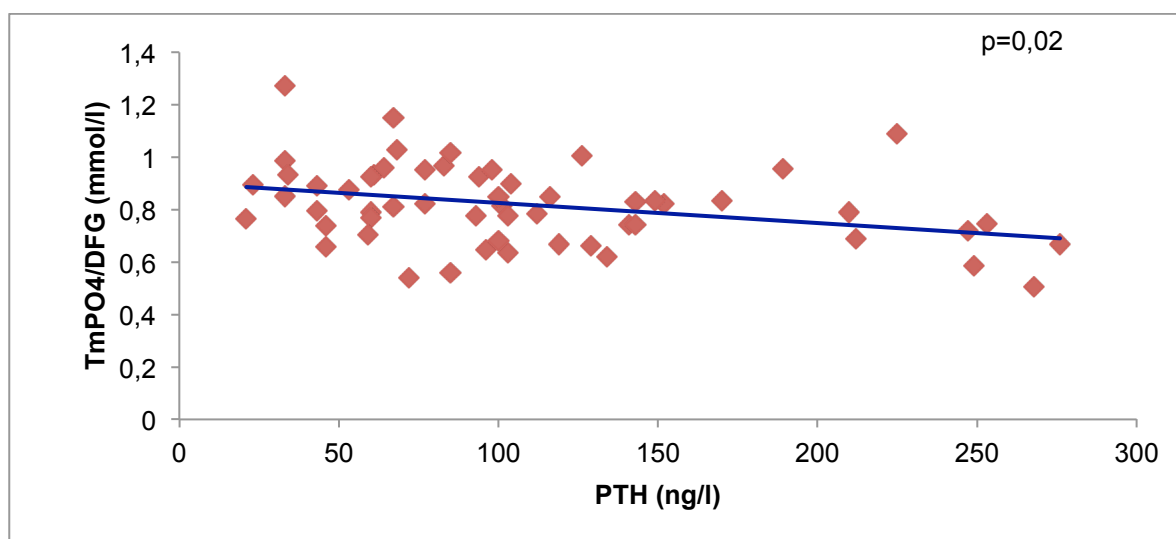
	R	p
Hémoglobine	-0,29	0,055
Fer sérique	-0,29	0,057
CSS	-0,21	0,17
Ferritinémie	-0,05	0,77

C. TmPO4/DFG et terrain cardiovasculaire

Lorsque l'on considère les facteurs de risque cardiovasculaire, il n'existe pas de lien significatif entre le TmPO4/DFG et l'âge, le tabagisme actif, l'hypertension

artérielle traitée, le diabète ou l'IMC. Ni les antécédents vasculaires (coronaropathie, AOMI ou AVC), ni l'insuffisance cardiaque (y compris l'analyse du sous-groupe des insuffisances cardiaques à fonction systolique conservée) ne sont associés au taux de TmPO4/DFG (respectivement $p=0,89$ et $0,37$).

Figure 7 : Corrélation entre TmPO4/DFG et PTH, fonction rénale et hémoglobine



Abréviations : TmPO4/DFG : taux maximal de réabsorption tubulaire du phosphate rapporté au débit de filtration glomérulaire ; PTH : parathormone ; DFGe/MDRD : débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD.

D. TmPO4/DFG et hormones sexuelles

Le taux de TmPO4/DFG ne varie pas significativement selon le sexe des patients. L'analyse des hormones sexuelles révèle que seule la testostérone est inversement corrélée avec le TmPO4/DFG en analyse univariée (R=-0,29, p=0,03). De manière surprenante, cette corrélation ne concerne pas les hommes (p=0,18) (tableau 13).

Tableau 13 : Déterminants du TmPO4/DFG dans les hormones sexuelles (analyse univariée)

	R	p
Sexe	-	0,12
17-β-œstradiol	-0,23	0,08
Progestérone	-0,09	0,47
Testostérone	-0,29	0,03
Hommes	-0,23	0,18

Abréviations : TmPO4/DFG : taux maximal de réabsorption tubulaire du phosphate rapporté au débit de filtration glomérulaire.

Tableau 14 : Déterminants du TmPO4/DFG : analyse multivariée

	β	SE	p	R ²
DFGe/MDRD	0,004	0,001	0,0004	0,43
PTH	-0,001	0,0003	0,06	
Hémoglobine	-0,044	0,009	<0,0001	

Abréviations : TmPO4/DFG : taux maximal de réabsorption tubulaire du phosphate rapporté au débit de filtration glomérulaire ; DFGe/MDRD : débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD ; PTH : parathormone.

Variables ajustées : DFGe/MDRD, ferritinémie, albuminurie des 24h, testostérone, PTH, hémoglobine, goutte traitée

DISCUSSION

Notre étude a eu pour objectif de mettre en évidence les principaux facteurs influençant la réabsorption tubulaire rénale de phosphate lors de la MRC. Les principales données influençant cette réabsorption sont dans notre étude la PTH, le degré d'insuffisance rénale et l'hémoglobine.

Le $TmPO_4/DFG$ représente le meilleur marqueur de cette réabsorption indépendamment de l'influence des apports phosphatés alimentaires et ceux issus du remodelage osseux (132). Depuis la mise au point de ce marqueur, les connaissances sur le métabolisme du phosphate se sont considérablement accrues avec des boucles complexes de régulation. Nous savons désormais que les mécanismes de régulation font intervenir plusieurs organes (le tube digestif, la glande parathyroïde et l'os) plus ou moins rapidement selon les besoins et la présence d'une insuffisance rénale. L'utilisation du $TmPO_4/DFG$ reste néanmoins essentielle puisqu'elle permet de préciser les facteurs agissant directement sur la réabsorption rénale de phosphate. Etant rapporté au débit de filtration glomérulaire cet index s'affranchit également du taux de phosphate filtré dans le glomérule.

Il s'agit de la première étude à notre connaissance utilisant le $TmPO_4/DFG$ comme outil pour étudier les facteurs déterminant la réabsorption tubulaire de phosphate dans l'insuffisance rénale chronique. Certaines études ont analysé cette réabsorption par l'intermédiaire de la phosphaturie des 24 heures et le TRP (136).

Les données de la littérature suggèrent cependant que ces variables dépendent d'autres facteurs tels que les apports alimentaires et la fonction rénale (100).

Les caractéristiques des patients de notre étude sont représentatives de la population atteinte de MRC en Occident. Ce sont des patients âgés, avec une prédominance masculine. Les principales étiologies de la maladie rénale chronique sont la néphropathie vasculaire et la néphropathie diabétique (137). Le stade 3 de la MRC est le plus représenté dans notre échantillon de patients ; ceci est également le reflet du suivi de ces patients, le plus souvent adressés en consultation spécialisée de néphrologie à partir de ce stade.

De même, les facteurs de risque cardiovasculaire sont fréquents dans notre population : une grande majorité des patients présente une hypertension artérielle nécessitant un traitement antihypertenseur. Le diabète de type 2 et l'obésité sont également prédominants : l'IMC est au-dessus de 25 kg/m² chez plus de 66% des patients. Ceci est cohérent avec les données épidémiologiques de l'insuffisance rénale chronique en Europe et en Amérique du Nord (138). De manière concordante les antécédents vasculaires ne sont pas rares bien que l'effectif soit insuffisant pour en tirer des conclusions. En effet, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre le TmPO₄/DFG et les événements vasculaires ou l'insuffisance cardiaque. Un effectif élargi permettrait peut-être de mieux étudier le lien entre le TmPO₄/DFG et les événements vasculaires spécifiquement liés aux calcifications vasculaires. Une étude prospective longitudinale suivant à long terme des patients insuffisants rénaux serait probablement plus pertinente comme le suggère le travail de JR Dominguez *et al* (129) où avec un suivi médian de 7,5 ans, une fraction d'excrétion basse du phosphate chez des patients ayant une MRC légère à modérée était associée à une mortalité et une morbidité cardiovasculaire supérieures. Dans notre étude le

TmPO₄/DFG n'est pas lié à l'insuffisance cardiaque, ce qui n'est pas surprenant puisque nous avons rassemblé les cas d'insuffisance cardiaque toutes causes confondues, qu'il s'agisse d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection basse ou à fraction d'éjection conservée. Leurs mécanismes de développement diffèrent considérablement, ce qui nécessite également de les étudier séparément. Néanmoins, les données de la littérature semblent indiquer que le phosphate jouerait un rôle indirect sur la fonction cardiaque.

Un grand nombre (66%) des patients inclus dans l'étude présentent une carence en 25(OH)D₃, la majorité d'entre eux ne bénéficiant pas de supplémentation. Il est à noter que le protocole a eu lieu lors du suivi normal des patients, dont un nombre non négligeable pour la première consultation en milieu néphrologique.

Il est intéressant de noter qu'il n'existe pas dans notre cohorte d'hyperphosphatémie majeure, et que le TmPO₄/DFG médian est bas. Nous avons limité notre étude aux stades 2 à 4 de la MRC, l'hyperphosphatémie au-dessus des normes biologiques n'apparaissant le plus souvent qu'à des stades tardifs de l'insuffisance rénale terminale. Nous pouvons néanmoins signaler que le TmPO₄/DFG médian inférieur à la population générale en regard d'une phosphatémie médiane normale peut être le reflet d'une adaptation rénale avec une capacité de réabsorption maximale de phosphate inférieure à une situation physiologique normale. De plus, le TmPO₄/DFG est positivement corrélé au débit de filtration glomérulaire, aussi bien en analyse uni- que multivariée. Ceci démontre que dans les stades 3 et 4, la capacité maximale de réabsorption rénale de phosphate diminue à mesure que l'insuffisance rénale s'aggrave. Encore une fois, notre échantillon est composé de patients n'ayant pas d'insuffisance rénale terminale. Il est bien établi que l'excrétion du phosphate augmente graduellement au cours de

l'urémie chronique probablement pour maintenir l'homéostasie du phosphore jusqu'à des stades très tardifs.

Les caractéristiques biologiques selon les stades de la MRC sont également en accord avec la littérature. Le FGF23 et la PTH augmentent graduellement avec la progression de la MRC tandis que le TRP et le TmPO4/DFG diminuent. Les normes biologiques semblent respectées chez ces patients, alors que des mécanismes d'adaptation fonctionnent déjà. Dans un but finaliste, on peut concevoir que cette adaptation tend à protéger de l'action néfaste de la rétention phosphatée qui a lieu bien avant que la phosphatémie ne dépasse les normes biologiques (100).

Concernant les déterminants du TmPO4/DFG, l'albuminurie des 24 heures y est corrélée dans l'étude globale de la population incluse. En analyse de sous-groupes, Elle n'est corrélée au TmPO4/DFG que chez les patients diabétiques. L'absence de lien en analyse multivariée peut donc résulter d'un facteur confondant. De fait le débit d'albuminurie est un facteur de gravité et de progression de la néphropathie diabétique et est corrélé à la perte de fonction rénale (139). Des réserves doivent néanmoins être émises car nous avons un total de 17% de données manquantes concernant l'albuminurie, ce qui peut également fausser l'analyse.

De la même manière la présence d'une goutte nécessitant un traitement est liée au TmPO4/DFG alors que ni l'uricémie ni la fraction d'excrétion de l'acide urique ne le sont. On peut supposer que la goutte traitée est plus liée à la sévérité de la MRC qu'à la réabsorption tubulaire de phosphate, ce qui est concordant avec l'absence de lien en analyse multivariée. Malgré l'existence de polymorphismes ou de mutations

de cotransporteurs sodium-phosphate impliqués dans le développement de la goutte, ces cotransporteurs ne sont pas directement impliqués dans l'homéostasie du phosphate, et servent surtout au transport de l'urate. Leur transport du phosphate semble donc être accessoire (140). D'ailleurs, nous n'avons retrouvé dans la littérature aucun travail suggérant un éventuel lien entre les traitements médicamenteux de la goutte et l'homéostasie du phosphate.

Nous avons analysé la corrélation entre le TmPO₄/DFG et les hormones sexuelles. Tout d'abord, nous n'avons observé, entre les sexes, aucune différence de la distribution des taux de TmPO₄/DFG. Chez les sujets sains, le TmPO₄/DFG diffère selon l'âge et le sexe (tableau 1); cependant, la tranche d'âge la plus représentée dans notre étude correspond à celle où les valeurs normales de TmPO₄/DFG sont identiques quelque soit le sexe (les 65-75 ans). Ensuite, en examinant les taux d'œstradiol et de progestérone, nous n'avons pas relevé de lien avec le TmPO₄/DFG. Certaines données indiquent pourtant qu'il existerait une augmentation de la phosphatémie avec la diminution des œstrogènes (141,142). Un des mécanismes impliqués serait la diminution de la résorption osseuse induite par les œstrogènes (143), mais il a surtout été démontré que l'œstrogène diminuait l'expression de NaPi2a à la surface des cellules tubulaires proximales et induisait ainsi une fuite urinaire en phosphate (144). Cependant, dans notre étude, toutes les femmes sont en période de post-ménopause, ce qui a pu biaiser ces résultats. Aucune de ces patientes ne reçoit en outre de traitement hormonal substitutif. Parallèlement, il est intéressant de noter que la testostéronémie est corrélée négativement au TmPO₄/DFG. Dans l'étude des sous-groupes selon le sexe nous avons constaté que cette corrélation concerne spécifiquement le sous-groupe des femmes et non les hommes. L'absence de lien chez les hommes peut être due au

caractère cyclique de la sécrétion de testostérone qui peut rendre l'évaluation délicate. Les études sont discordantes à ce sujet : un lien inverse a été mis en évidence entre la testostéronémie et la phosphatémie chez des sujets de sexe masculin âgés sans insuffisance rénale (145) alors qu'une autre étude suggère que le taux de phosphatémie est inversement corrélé à la testostéronémie chez des patients insuffisants rénaux chroniques, et ce de manière dépendante de la PTH (146). Nous n'avons pas connaissance d'études évaluant la testostéronémie et son lien avec le phosphate chez les sujets de sexe féminin. Nos résultats nécessitent donc des investigations supplémentaires afin de mieux comprendre le lien entre les hormones sexuelles et la réabsorption rénale de phosphate.

L'analyse multivariée permet d'éliminer des facteurs confondants que l'on pourrait supposer liés au TmPO₄/DFG alors qu'ils sont corrélés à d'autres facteurs qui eux influencent le taux de TmPO₄/DFG. La limite majeure de notre analyse multivariée est cependant le faible effectif, ne permettant d'ajuster l'analyse qu'à peu de variables, c'est-à-dire seulement à une partie de celles qui présentent un lien significatif avec le TmPO₄/DFG.

Nous avons vu que le DFG est lié au TmPO₄/DFG ; certaines données biologiques qui varient avec le DFG ont pu laisser également supposer un lien avec le TmPO₄/DFG. Ce n'est pas le cas de l'hémoglobine, qui démontre un lien inverse fort avec le TmPO₄/DFG en analyse multivariée. Il n'est donc probablement pas lié à des facteurs confondants suivant la progression de la MRC mais relève bien d'un facteur biologique qui diminue la réabsorption tubulaire rénale de phosphate. Ceci est concordant avec les études montrant un lien chez les sujets transplantés rénaux (147) et chez ceux ayant une fonction rénale normale (148). Bien que l'anémie de la MRC et les TMO-MRC soient classiquement considérés comme des complications

de physiopathologie différente, des études récentes indiquent que certains acteurs des TMO-MRC joueraient un rôle inhibiteur sur l'érythropoïèse. Un taux bas de vitamine D (149,150) et de calcémie (151) et une augmentation de la PTH (152) ont tous été associés à une diminution du taux d'hémoglobine ou de la réponse au traitement par ASE lors de la MRC ou de l'IRCT. L'association avec l'hyperphosphatémie est moins bien définie. Certaines études (153), mais pas toutes (151) ont montré une association entre hyperphosphatémie et anémie dans l'IRCT. On ne sait pas si cette association est médiée par un effet direct ou par l'intermédiaire d'autres acteurs du métabolisme du phosphate.

L'ajustement de la régression linéaire au DFG et surtout à la PTH rend dans notre étude cette hypothèse moins probable. Une hypothèse physiopathologique intéressante serait fondée sur l'augmentation des polyamines en réponse à l'hyperphosphatémie (154). Ces polyamines sont des toxines urémiques qui peuvent inhiber l'érythropoïèse (155). Le facteur dépendant ne serait pas dans ce cas le TmPO4/DFG mais l'hémoglobine. Cette hypothèse n'est toutefois pas totalement satisfaisante puisqu'elle se fonde sur un lien indirect par l'intermédiaire des hormones du métabolisme du phosphate encore une fois. De plus larges études sont nécessaires pour confirmer l'existence de ce lien clinique d'une part, et des analyses mécanistiques sont essentielles pour mieux expliquer la physiopathologie de cette association.

La carence martiale est responsable d'une augmentation de la transcription du gène de FGF23 dans les ostéocytes, mais la protéine est rapidement clivée et seule la partie C-terminale du FGF23 est libérée, celle-ci n'étant pas biologiquement active. Dans les modèles expérimentaux de carence martiale, elle n'est donc pas accompagnée d'hypophosphatémie, excepté dans les modèles présentant la

mutation du rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant, suggérant que la carence martiale serait le facteur déclenchant de la maladie (156,157).

Dans notre étude il existe une corrélation statistique entre la ferritine et le TmPO4 en analyse univariée, et seulement une tendance pour le CSS et le fer sérique. Le lien disparaît en analyse multivariée.

Dans le cadre du bilan de l'anémie, la recherche d'une association avec le FGF23 a mis en évidence des liens à la limite de la significativité avec l'hémoglobine et le fer sérique. Plus la ferritinémie est basse et plus l'anémie est marquée, plus le taux de FGF23 est élevé. L'augmentation d'effectif pourrait pallier cette faiblesse statistique. Néanmoins, nous devons signaler également que, comme décrit plus haut, le FGF23 dosé dans notre étude est la molécule intacte alors que c'est l'augmentation de la fraction C-terminale qui a été associée aux états de carence martiale mais chez des sujets à fonction rénale normale. On pourrait suggérer qu'ainsi, la carence martiale chez un patient urémique stimule la transcription du FGF23 et que le catabolisme du FGF23 intact est déficient en raison de l'urémie chronique. A notre connaissance, aucune autre étude ne s'est encore intéressée au lien entre le fer et le FGF23 au cours de l'IRC. Cette hypothèse mérite donc des investigations plus poussées.

En étudiant l'existence d'un lien entre TmPO4/DFG et hormones du métabolisme du phosphate, la seule qui s'est statistiquement dégagée est la PTH. Le taux de PTH est à la limite de la significativité en analyse multivariée. Nous pensons que l'augmentation de l'effectif effacera ce degré d'incertitude, car le TmPO4/DFG était initialement mis au point pour la recherche de l'hyperparathyroïdie primaire dans le but de refléter et donc de se substituer au dosage de la PTH avant que celui-ci ne s'intègre dans la pratique courante (132). Bien que la situation ne soit pas identique

en l'absence d'insuffisance rénale, nous savons que le taux de PTH a une très courte demi-vie (2 à 4 minutes), et peut varier très rapidement, en quelques minutes seulement, avec l'augmentation de la phosphatémie (135), ce qui est également en accord avec la mesure du TmPO₄/DFG.

Ni les taux d'1,25(OH)₂D₃ ni de FGF23 ne sont corrélés au TmPO₄/DFG. Les taux de FGF23 sont dans l'étude concordants avec les données du laboratoire et celles de la littérature dans le contexte de la MRC. De plus, nous avons vérifié, comme il a été prouvé à plusieurs reprises (136) le lien inverse entre TRP et FGF23. Nous pouvons émettre plusieurs hypothèses quant à l'absence de lien mis en évidence. L'effectif insuffisant peut d'abord expliquer en soi l'absence de lien. Ensuite, les études observationnelles sur les potentiels effets cliniques délétères de FGF23 ont pour la plupart utilisé les tests dosant la fraction C-terminale du FGF23, alors que les études les plus récentes sur l'évolution des taux de FGF23 dans le temps ont surtout dosé le FGF23 intact (101). Le test de choix dans la MRC reste indéterminé, outre le coût du dosage qui limite son usage à des fins de recherche jusqu'à présent.

Nous pouvons néanmoins concevoir d'autres mécanismes impliqués. Certaines données suggèrent que le taux de FGF23 augmente avec les apports alimentaires (43,44) et non avec l'augmentation artificielle de la phosphatémie par des perfusions de sels de phosphate (45). Des interactions actuellement peu connues entre l'absorption digestive et l'excrétion rénale du phosphate existent probablement. Il existe plusieurs travaux suggérant l'existence d'un facteur « phosphaturiant », non encore identifié, produit dans les minutes suivant une charge orale en phosphate (158). La mesure de la réabsorption rénale de phosphate à jeun a donc toute son importance dans l'évaluation de la réponse rénale spécifique. Le TmPO₄/DFG était initialement mesuré à partir de tests fonctionnels dynamiques où

la phosphatémie était artificiellement augmentée par la perfusion de solutés contenant des sels de phosphate ; la réponse rénale directe était alors mesurée. Le TmPO₄/DFG constitue cette réponse rénale, dont la mesure directe a été supplantée par le calcul mis au point à partir d'un seul échantillon. Il s'agit donc d'un substitutif à l'étude directe de la réponse rénale à une augmentation rapide de la phosphatémie, avant que des mécanismes hormonaux (outre la PTH) aient le temps de se mettre en place. Ainsi, on pourrait considérer qu'il n'existe pas de lien direct entre le TmPO₄/DFG et le taux de FGF23 au vu de ces observations. On peut alors supposer que le FGF23 est produit en réponse à l'augmentation des apports alimentaires en phosphate, et n'est responsable d'une diminution de la réabsorption tubulaire de phosphate que secondairement et non dans des situations de jeûne. Au vu de l'ensemble de ces observations nous considérons que le TmPO₄/DFG n'est probablement pas le reflet, et donc pas un marqueur du taux de FGF23, contrairement au TRP.

Le dosage du calcitriol est quant à lui d'une part sujet à des artefacts d'analyse biologique, d'autre part le reflet d'une partie infime du calcitriol dans l'organisme. Enfin, sa demi-vie plasmatique est très courte. Il ne représente donc probablement pas l'activité réelle de l'1,25(OH)₂D₃. C'est pourquoi non seulement il n'est pas recommandé de doser le calcitriol en pratique courante, mais son dosage sérique est aussi rarement identifié comme un facteur déterminant l'homéostasie du phosphate. Par ailleurs, l'action du calcitriol sur l'os est complexe. Il favorise bien sur la minéralisation osseuse mais peut également être un stimulant de la résorption osseuse en cas de carence calcique (159).

Conformément aux données de la littérature le taux de Klotho n'est lié ni au TRP ni au TmPO₄/DFG. Là encore le taux circulant n'est probablement pas le reflet de l'action de Klotho dans les tissus, et notamment le tissu rénal. Il existe en effet

une forme clivée à partir de la protéine membranaire (de 135 kDa) et une forme circulante (de 130 kDa) (160). L'action de Klotho sur l'homéostasie du phosphate est par ailleurs indirecte.

Enfin, les paramètres du remodelage osseux ne sont pas corrélés au TmPO₄/DFG. Cela peut s'expliquer par l'absence d'effet direct de ce remodelage sur la réabsorption rénale du phosphate, qui passe par des mécanismes adaptatifs complexes.

CONCLUSION

Notre étude a eu pour objectif de mettre en évidence les déterminants de la régulation rénale du phosphate lors de la MRC. Nous avons retrouvé comme principaux facteurs associés à la variation de l'excrétion urinaire de phosphate le DFG estimé, la PTH et l'hémoglobine.

Le lien entre anémie et réabsorption du phosphore est important à souligner et encore mal connu. En analyse multivariée, la corrélation négative entre hémoglobine et TmPO₄/DFG est forte. Compte tenu des corrélations inverses à la limite de la signification entre carence martiale, anémie et FGF23, des travaux complémentaires sont nécessaires pour clarifier cette relation. Ceci est d'autant plus important puisqu'au cours de la prise en charge des patients, la correction de l'anémie et de la carence martiale pourrait avoir un impact sur les perturbations du métabolisme minéral de l'insuffisant rénal chronique.

La poursuite de l'étude permettra d'élargir la population étudiée et ainsi d'affiner nos résultats et interprétations. L'étude des déterminants de cette excrétion dans chaque stade de la MRC donnera par ailleurs des informations supplémentaires sur les mécanismes de régulation ou de dérégulation mis en jeu à mesure que l'insuffisance rénale progresse. Nous espérons ainsi contribuer à l'explication des facteurs influençant directement l'excrétion rénale de phosphate.

Il est clair que de nombreuses incertitudes persistent dans notre compréhension du métabolisme du phosphate, et surtout lors de la MRC. L'hypothèse actuelle de l'effet délétère cardiovasculaire de l'exposition alimentaire au phosphate chez les patients ayant une MRC n'est pas totalement établie. Nos approches thérapeutiques actuelles associant restriction alimentaire et chélateurs intestinaux sont par ailleurs fondées sur des assomptions qui nécessitent un examen

rigoureux. Cependant, nous pouvons espérer découvrir des thérapies plus ciblées et affirmer que le phosphate est effectivement un enjeu de santé publique si notre compréhension de la physiopathologie du phosphate progresse.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Basturea GN, Harris TK, Deutscher MP. Growth of a bacterium that apparently uses arsenic instead of phosphorus is a consequence of massive ribosome breakdown. *J Biol Chem*. 2012 Aug 17;287(34):28816–9.
2. Littré É. Dictionnaire de la langue française.... Tome 3 / par É. Littré,... [Internet]. L. Hachette (Paris); 1873 [cited 2014 Jun 21]. Available from: <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5460034d>
3. Kuro-o M. Klotho, phosphate and FGF-23 in ageing and disturbed mineral metabolism. *Nat Rev Nephrol*. 2013 Nov;9(11):650–60.
4. Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu Rev Physiol*. 2007;69:341–59.
5. George A, Veis A. Phosphorylated proteins and control over apatite nucleation, crystal growth, and inhibition. *Chem Rev*. 2008 Nov;108(11):4670–93.
6. Fukumoto S. Phosphate metabolism and vitamin D. *BoneKEy Rep* [Internet]. 2014 Feb 5 [cited 2014 May 20];3. Available from: http://www.nature.com/bonekeyreports/2014/140205/bonekey2013231/full/bonekey2013231.html?WT.mc_id=LP_BONEKEYR_1403_VITAMIND.2013.231
7. Subramanian R, Khardori R. Severe hypophosphatemia. Pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2000 Jan;79(1):1–8.
8. Uribarri J. Phosphorus additives in food and their effect in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Aug;4(8):1290–2.
9. Schiavi SC, Kumar R. The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int*. 2004 Jan;65(1):1–14.
10. Mitchell HH, Hamilton TS, Steggerda FR, Bean HW. The Chemical Composition of the Adult Human Body and Its Bearing on the Biochemistry of Growth. *J Biol Chem*. 1945 May 1;158(3):625–37.
11. Berndt T, Thomas LF, Craig TA, Sommer S, Li X, Bergstralh EJ, et al. Evidence for a signaling axis by which intestinal phosphate rapidly modulates renal phosphate reabsorption. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007 Jun 26;104(26):11085–90.
12. Kuro-O M. Phosphate and Klotho. *Kidney Int Suppl*. 2011 Apr;(121):S20–23.
13. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2004 Mar;19(3):429–35.
14. White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Strom TM, Econs MJ. Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. *Kidney Int*. 2001 Dec;60(6):2079–86.
15. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest*. 2007 Dec;117(12):4003–8.
16. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem*. 2006 Mar 10;281(10):6120–3.
17. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*. 2006 Dec 7;444(7120):770–4.
18. Amatschek S, Haller M, Oberbauer R. Renal phosphate handling in human--what can we learn from hereditary hypophosphataemias? *Eur J Clin Invest*. 2010 Jun;40(6):552–60.

19. Murer H. Homer Smith Award. Cellular mechanisms in proximal tubular Pi reabsorption: some answers and more questions. *J Am Soc Nephrol*. 1992 Jun;2(12):1649–65.
20. Murer H, Lötscher M, Kaissling B, Levi M, Kempson SA, Biber J. Renal brush border membrane Na/Pi-cotransport: molecular aspects in PTH-dependent and dietary regulation. *Kidney Int*. 1996 Jun;49(6):1769–73.
21. Becker GJ, Walker RG, Hewitson TD, Pedagogos E. Phosphate levels--time for a rethink? *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Aug;24(8):2321–4.
22. Jubiz W, Canterbury JM, Reiss E, Tyler FH. Circadian rhythm in serum parathyroid hormone concentration in human subjects: correlation with serum calcium, phosphate, albumin, and growth hormone levels. *J Clin Invest*. 1972 Aug;51(8):2040–6.
23. Carpenter TO, Insogna KL, Zhang JH, Ellis B, Nieman S, Simpson C, et al. Circulating levels of soluble klotho and FGF23 in X-linked hypophosphatemia: circadian variance, effects of treatment, and relationship to parathyroid status. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Nov;95(11):E352–357.
24. Halloran BP, Portale AA, Castro M, Morris RC Jr, Goldsmith RS. Serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D in the human: diurnal variation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985 Jun;60(6):1104–10.
25. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev*. 2001 Jan;81(1):239–97.
26. Silver J, Naveh-Manly T. Phosphate and the parathyroid. *Kidney Int*. 2009 May;75(9):898–905.
27. Lanzano L, Lei T, Okamura K, Giral H, Caldas Y, Masihzadeh O, et al. Differential modulation of the molecular dynamics of the type IIa and IIc sodium phosphate cotransporters by parathyroid hormone. *Am J Physiol, Cell Physiol*. 2011 Oct;301(4):C850–861.
28. Burnett-Bowie S-AM, Henao MP, Dere ME, Lee H, Leder BZ. Effects of hPTH(1-34) infusion on circulating serum phosphate, 1,25-dihydroxyvitamin D, and FGF23 levels in healthy men. *J Bone Miner Res*. 2009 Oct;24(10):1681–5.
29. Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, Miki T, Arnold A, Inaba M, et al. Parathyroid hormone regulates fibroblast growth factor-23 in a mouse model of primary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Oct;18(10):2683–8.
30. Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, Silver J, Naveh-Manly T. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010 Oct;299(4):F882–889.
31. Xu H, Bai L, Collins JF, Ghishan FK. Age-dependent regulation of rat intestinal type IIb sodium-phosphate cotransporter by 1,25-(OH)₂ vitamin D₃. *Am J Physiol, Cell Physiol*. 2002 Mar;282(3):C487–493.
32. Kido S, Kaneko I, Tatsumi S, Segawa H, Miyamoto K. Vitamin D and type II sodium-dependent phosphate cotransporters. *Contrib Nephrol*. 2013;180:86–97.
33. Friedlaender MM, Wald H, Dranitzki-Elhalel M, Zajicek HK, Levi M, Popovtzer MM. Vitamin D reduces renal NaPi-2 in PTH-infused rats: complexity of vitamin D action on renal P(i) handling. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001 Sep;281(3):F428–433.
34. Capuano P, Radanovic T, Wagner CA, Bacic D, Kato S, Uchiyama Y, et al. Intestinal and renal adaptation to a low-Pi diet of type II NaPi cotransporters in vitamin D receptor- and 1alphaOHase-deficient mice. *Am J Physiol, Cell Physiol*. 2005 Feb;288(2):C429–434.
35. Baxter LA, DeLuca HF. Stimulation of 25-hydroxyvitamin D₃-1alpha-hydroxylase by phosphate depletion. *J Biol Chem*. 1976 May 25;251(10):3158–61.
36. Hughes MR, Brumbaugh PF, Hussler MR, Wergedal JE, Baylink DJ. Regulation of serum 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ by calcium and phosphate in the rat. *Science*. 1975 Nov 7;190(4214):578–80.
37. Tanaka Y, DeLuca HF. The control of 25-hydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphorus. *Arch Biochem Biophys*. 1973 Feb;154(2):566–74.

38. Yoshida T, Yoshida N, Monkawa T, Hayashi M, Saruta T. Dietary phosphorus deprivation induces 25-hydroxyvitamin D(3) 1alpha-hydroxylase gene expression. *Endocrinology*. 2001 May;142(5):1720–6.
39. Collins MT, Lindsay JR, Jain A, Kelly MH, Cutler CM, Weinstein LS, et al. Fibroblast growth factor-23 is regulated by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res*. 2005 Nov;20(11):1944–50.
40. Saito H, Maeda A, Ohtomo S-I, Hirata M, Kusano K, Kato S, et al. Circulating FGF-23 is regulated by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and phosphorus in vivo. *J Biol Chem*. 2005 Jan 28;280(4):2543–9.
41. Itoh N, Ornitz DM. Evolution of the Fgf and Fgfr gene families. *Trends Genet*. 2004 Nov;20(11):563–9.
42. Shimada T, Muto T, Urakawa I, Yoneya T, Yamazaki Y, Okawa K, et al. Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology*. 2002 Aug;143(8):3179–82.
43. Ferrari SL, Bonjour J-P, Rizzoli R. Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;90(3):1519–24.
44. Perwad F, Azam N, Zhang MYH, Yamashita T, Tenenhouse HS, Portale AA. Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice. *Endocrinology*. 2005 Dec;146(12):5358–64.
45. Ito N, Fukumoto S, Takeuchi Y, Takeda S, Suzuki H, Yamashita T, et al. Effect of acute changes of serum phosphate on fibroblast growth factor (FGF)23 levels in humans. *J Bone Miner Metab*. 2007;25(6):419–22.
46. Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Tanaka H, Inoue D, et al. Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients: proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement. *Bone*. 2008 Jun;42(6):1235–9.
47. Shimada T, Yamazaki Y, Takahashi M, Hasegawa H, Urakawa I, Oshima T, et al. Vitamin D receptor-independent FGF23 actions in regulating phosphate and vitamin D metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005 Nov;289(5):F1088–1095.
48. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997 Nov 6;390(6655):45–51.
49. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, et al. Targeted ablation of *Fgf23* demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest*. 2004 Feb;113(4):561–8.
50. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res*. 2000 Sep 29;87(7):E10–17.
51. Kuro-o M. *Klotho* in health and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012 Jul;21(4):362–8.
52. Loffing J, Lötscher M, Kaissling B, Biber J, Murer H, Seikaly M, et al. Renal Na/H exchanger NHE-3 and Na-PO₄ cotransporter NaPi-2 protein expression in glucocorticoid excess and deficient states. *J Am Soc Nephrol*. 1998 Sep;9(9):1560–7.
53. Woda CB, Halaihel N, Wilson PV, Haramati A, Levi M, Mulrone SE. Regulation of renal NaPi-2 expression and tubular phosphate reabsorption by growth hormone in the juvenile rat. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004 Jul;287(1):F117–123.
54. Murayama A, Takeyama K, Kitanaka S, Kadera Y, Kawaguchi Y, Hosoya T, et al. Positive and negative regulations of the renal 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene by parathyroid hormone, calcitonin, and 1alpha,25(OH)₂D₃ in intact animals. *Endocrinology*. 1999 May;140(5):2224–31.
55. Matsumoto T, Ikeda K, Morita K, Fukumoto S, Takahashi H, Ogata E. Blood Ca²⁺

- modulates responsiveness of renal 25(OH)D₃-1 alpha-hydroxylase to PTH in rats. *Am J Physiol*. 1987 Nov;253(5 Pt 1):E503–507.
56. Masuyama R, Stockmans I, Torrekens S, Van Looveren R, Maes C, Carmeliet P, et al. Vitamin D receptor in chondrocytes promotes osteoclastogenesis and regulates FGF23 production in osteoblasts. *J Clin Invest*. 2006 Dec;116(12):3150–9.
57. Marinella MA. Refeeding syndrome and hypophosphatemia. *J Intensive Care Med*. 2005 Jun;20(3):155–9.
58. Paterson CR. Hypophosphataemia: a dangerous disorder. *Nutrition*. 1996 Aug;12(7-8):540–1.
59. Nowack R, Wachtler P. Hypophosphatemia and hungry bone syndrome in a dialysis patient with secondary hyperparathyroidism treated with cinacalcet--proposal for an improved monitoring. *Clin Lab*. 2006;52(11-12):583–7.
60. Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, Miki T, Arnold A, Inaba M, et al. Parathyroid hormone regulates fibroblast growth factor-23 in a mouse model of primary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Oct;18(10):2683–8.
61. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. The HYP Consortium. *Nat Genet*. 1995 Oct;11(2):130–6.
62. Imel EA, Peacock M, Gray AK, Padgett LR, Hui SL, Econs MJ. Iron modifies plasma FGF23 differently in autosomal dominant hypophosphatemic rickets and healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Nov;96(11):3541–9.
63. Okada M, Imamura K, Iida M, Fuchigami T, Omae T. Hypophosphatemia induced by intravenous administration of Saccharated iron oxide. *Klin Wochenschr*. 1983 Jan 17;61(2):99–102.
64. Wolf M, Koch TA, Bregman DB. Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. *J Bone Miner Res*. 2013 Aug;28(8):1793–803.
65. Schouten BJ, Hunt PJ, Livesey JH, Frampton CM, Soule SG. FGF23 elevation and hypophosphatemia after intravenous iron polymaltose: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jul;94(7):2332–7.
66. Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med*. 1977 Feb;137(2):203–20.
67. Weisinger JR, Bellorín-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet*. 1998 Aug 1;352(9125):391–6.
68. Travis SF, Sugerman HJ, Ruberg RL, Dudrick SJ, Delivoria-Papadopoulos M, Miller LD, et al. Alterations of red-cell glycolytic intermediates and oxygen transport as a consequence of hypophosphatemia in patients receiving intravenous hyperalimentation. *N Engl J Med*. 1971 Sep 30;285(14):763–8.
69. Silvis SE, DiBartolomeo AG, Aaker HM. Hypophosphatemia and neurological changes secondary to oral caloric intake: a variant of hyperalimentation syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1980 Mar;73(3):215–22.
70. Aihara K, Byer KJ, Khan SR. Calcium phosphate-induced renal epithelial injury and stone formation: involvement of reactive oxygen species. *Kidney Int*. 2003 Oct;64(4):1283–91.
71. Di Marco GS, Hausberg M, Hillebrand U, Rustemeyer P, Wittkowski W, Lang D, et al. Increased inorganic phosphate induces human endothelial cell apoptosis in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008 Jun;294(6):F1381–1387.
72. Shuto E, Taketani Y, Tanaka R, Harada N, Isshiki M, Sato M, et al. Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Jul;20(7):1504–12.
73. Steitz SA, Speer MY, Curinga G, Yang HY, Haynes P, Aebbersold R, et al. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers. *Circ Res*. 2001 Dec 7;89(12):1147–54.

74. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, McNair R, Schurgers LJ, Proudfoot D, et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Nov;15(11):2857–67.
75. Sage AP, Lu J, Tintut Y, Demer LL. Hyperphosphatemia-induced nanocrystals upregulate the expression of bone morphogenetic protein-2 and osteopontin genes in mouse smooth muscle cells in vitro. *Kidney Int*. 2011 Feb;79(4):414–22.
76. Villa-Bellosta R, Sorribas V. Phosphonoformic acid prevents vascular smooth muscle cell calcification by inhibiting calcium-phosphate deposition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 May;29(5):761–6.
77. Ewence AE, Bootman M, Roderick HL, Skepper JN, McCarthy G, Epple M, et al. Calcium phosphate crystals induce cell death in human vascular smooth muscle cells: a potential mechanism in atherosclerotic plaque destabilization. *Circ Res*. 2008 Aug 29;103(5):e28–34.
78. Pak CY, Eanes ED, Ruskin B. Spontaneous precipitation of brushite in urine: evidence that brushite is the nidus of renal stones originating as calcium phosphate. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1971 Jul;68(7):1456–60.
79. Heiss A, Pipich V, Jahnen-Dechent W, Schwahn D. Fetuin-A is a mineral carrier protein: small angle neutron scattering provides new insight on Fetuin-A controlled calcification inhibition. *Biophys J*. 2010 Dec 15;99(12):3986–95.
80. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest*. 2003 Aug;112(3):357–66.
81. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Feb;20(2):381–7.
82. Zoccali C, Ruggenti P, Perna A, Leonardis D, Tripepi R, Tripepi G, et al. Phosphate may promote CKD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Oct;22(10):1923–30.
83. Dhingra R, Gona P, Benjamin EJ, Wang TJ, Aragam J, D'Agostino RB Sr, et al. Relations of serum phosphorus levels to echocardiographic left ventricular mass and incidence of heart failure in the community. *Eur J Heart Fail*. 2010 Aug;12(8):812–8.
84. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB Sr, Gaziano JM, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med*. 2007 May 14;167(9):879–85.
85. O'Seaghdha CM, Hwang S-J, Muntner P, Melamed ML, Fox CS. Serum phosphorus predicts incident chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Sep;26(9):2885–90.
86. Foley RN. Phosphate levels and cardiovascular disease in the general population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Jun;4(6):1136–9.
87. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G, Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2627–33.
88. Mackay EM, Oliver J. RENAL DAMAGE FOLLOWING THE INGESTION OF A DIET CONTAINING AN EXCESS OF INORGANIC PHOSPHATE. *J Exp Med*. 1935 Feb 28;61(3):319–34.
89. Haut LL, Alfrey AC, Guggenheim S, Buddington B, Schrier N. Renal toxicity of phosphate in rats. *Kidney Int*. 1980 Jun;17(6):722–31.
90. Young A, Hodsman AB, Boudville N, Geddes C, Gill J, Goltzman D, et al. Bone and mineral metabolism and fibroblast growth factor 23 levels after kidney donation. *Am J Kidney Dis*. 2012 Jun;59(6):761–9.

91. Ohnishi M, Nakatani T, Lanske B, Razzaque MS. In vivo genetic evidence for suppressing vascular and soft-tissue calcification through the reduction of serum phosphate levels, even in the presence of high serum calcium and 1,25-dihydroxyvitamin d levels. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009 Dec;2(6):583–90.
92. Stubbs JR, Liu S, Tang W, Zhou J, Wang Y, Yao X, et al. Role of hyperphosphatemia and 1,25-dihydroxyvitamin D in vascular calcification and mortality in fibroblastic growth factor 23 null mice. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jul;18(7):2116–24.
93. Fass R, Do S, Hixson LJ. Fatal hyperphosphatemia following Fleet Phospho-Soda in a patient with colonic ileus. *Am J Gastroenterol*. 1993 Jun;88(6):929–32.
94. Fine A, Patterson J. Severe hyperphosphatemia following phosphate administration for bowel preparation in patients with renal failure: two cases and a review of the literature. *Am J Kidney Dis*. 1997 Jan;29(1):103–5.
95. Beloosesky Y, Grinblat J, Weiss A, Grosman B, Gafer U, Chagnac A. Electrolyte disorders following oral sodium phosphate administration for bowel cleansing in elderly patients. *Arch Intern Med*. 2003 Apr 14;163(7):803–8.
96. Curran MP, Plosker GL. Oral sodium phosphate solution: a review of its use as a colorectal cleanser. *Drugs*. 2004;64(15):1697–714.
97. O'Connor LR, Klein KL, Bethune JE. Hyperphosphatemia in lactic acidosis. *N Engl J Med*. 1977 Sep 29;297(13):707–9.
98. Sternbach GL, Varon J. Severe hyperphosphatemia associated with hemorrhagic shock. *Am J Emerg Med*. 1992 Jul;10(4):331–2.
99. Kebler R, McDonald FD, Cadnapaphornchai P. Dynamic changes in serum phosphorus levels in diabetic ketoacidosis. *Am J Med*. 1985 Nov;79(5):571–6.
100. Block GA, Ix JH, Ketteler M, Martin KJ, Thadhani RI, Tonelli M, et al. Phosphate homeostasis in CKD: report of a scientific symposium sponsored by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2013 Sep;62(3):457–73.
101. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, Scialla J, Xie H, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011 Jun;79(12):1370–8.
102. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*. 2007 Jan;71(1):31–8.
103. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009 Aug;(113):S1–130.
104. Slatopolsky E, Caglar S, Pennell JP, Taggart DD, Canterbury JM, Reiss E, et al. On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog. *J Clin Invest*. 1971 Mar;50(3):492–9.
105. Slatopolsky E. The intact nephron hypothesis: the concept and its implications for phosphate management in CKD-related mineral and bone disorder. *Kidney Int Suppl*. 2011 Apr;(121):S3–8.
106. Gutiérrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collierone G, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jul;16(7):2205–15.
107. Evenepoel P, Meijers B, Viaene L, Bammens B, Claes K, Kuypers D, et al. Fibroblast growth factor-23 in early chronic kidney disease: additional support in favor of a phosphate-centric paradigm for the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jul;5(7):1268–76.
108. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu M-C, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left

- ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011 Nov;121(11):4393–408.
109. Marsell R, Krajcnsnik T, Göransson H, Ohlsson C, Ljunggren O, Larsson TE, et al. Gene expression analysis of kidneys from transgenic mice expressing fibroblast growth factor-23. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Mar;23(3):827–33.
110. Yuan Q, Sato T, Densmore M, Saito H, Schüler C, Erben RG, et al. FGF-23/Klotho signaling is not essential for the phosphaturic and anabolic functions of PTH. *J Bone Miner Res*. 2011 Sep;26(9):2026–35.
111. Zoppellaro G, Faggini E, Puato M, Pauletto P, Rattazzi M. Fibroblast growth factor 23 and the bone-vascular axis: lessons learned from animal studies. *Am J Kidney Dis*. 2012 Jan;59(1):135–44.
112. Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, Isakova T, Yang H-Y, Crouthamel MH, et al. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int*. 2013 Jun;83(6):1159–68.
113. Drüeke TB. Foreword: extraskelatal calcifications in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Feb;17(2):330–1.
114. Cejka D, Herberth J, Branscum AJ, Fardo DW, Monier-Faugere M-C, Diarra D, et al. Sclerostin and Dickkopf-1 in renal osteodystrophy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Apr;6(4):877–82.
115. Antoniucci DM, Yamashita T, Portale AA. Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug;91(8):3144–9.
116. Gonzalez-Parra E, Gonzalez-Casas ML, Galán A, Martinez-Calero A, Navas V, Rodriguez M, et al. Lanthanum carbonate reduces FGF23 in chronic kidney disease Stage 3 patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Aug;26(8):2567–71.
117. Isakova T, Gutierrez O, Shah A, Castaldo L, Holmes J, Lee H, et al. Postprandial mineral metabolism and secondary hyperparathyroidism in early CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar;19(3):615–23.
118. Sigrist M, Tang M, Beaulieu M, Espino-Hernandez G, Er L, Djurdjev O, et al. Responsiveness of FGF-23 and mineral metabolism to altered dietary phosphate intake in chronic kidney disease (CKD): results of a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jan;28(1):161–9.
119. Yamamoto KT, Robinson-Cohen C, de Oliveira MC, Kostina A, Nettleton JA, Ix JH, et al. Dietary phosphorus is associated with greater left ventricular mass. *Kidney Int*. 2013 Apr;83(4):707–14.
120. Houston J, Smith K, Isakova T, Sowden N, Wolf M, Gutiérrez OM. Associations of dietary phosphorus intake, urinary phosphate excretion, and fibroblast growth factor 23 with vascular stiffness in chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2013 Jan;23(1):12–20.
121. Gutiérrez OM, Wolf M, Taylor EN. Fibroblast growth factor 23, cardiovascular disease risk factors, and phosphorus intake in the health professionals follow-up study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Dec;6(12):2871–8.
122. Bell RR, Draper HH, Tzeng DY, Shin HK, Schmidt GR. Physiological responses of human adults to foods containing phosphate additives. *J Nutr*. 1977 Jan;107(1):42–50.
123. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, Kestenbaum B, Ketteler M, Spiegel DM, et al. Effects of Phosphate Binders in Moderate CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2012 Aug 1;23(8):1407–15.
124. Bostom AG. New evidence for the phosphorus-lowering effects of niacin. *Am J Kidney Dis*. 2010 Jul;56(1):185.
125. Sabbagh Y, O'Brien SP, Song W, Boulanger JH, Stockmann A, Arbeeney C, et al. Intestinal npt2b plays a major role in phosphate absorption and homeostasis. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Nov;20(11):2348–58.
126. Savica V, Calò LA, Monardo P, Davis PA, Granata A, Santoro D, et al. Salivary

- phosphate-binding chewing gum reduces hyperphosphatemia in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Mar;20(3):639–44.
127. Oh MS, Uribarri J. What can we learn from the saga of chitosan gums in hyperphosphatemia therapy? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 May;9(5):967–70.
128. Dominguez JR, Kestenbaum B, Chonchol M, Block G, Laughlin GA, Lewis CE, et al. Relationships between serum and urine phosphorus with all-cause and cardiovascular mortality: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *Am J Kidney Dis*. 2013 Apr;61(4):555–63.
129. Dominguez JR, Shlipak MG, Whooley MA, Ix JH. Fractional excretion of phosphorus modifies the association between fibroblast growth factor-23 and outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Mar;24(4):647–54.
130. Isakova T, Gutiérrez OM, Smith K, Epstein M, Keating LK, Jüppner H, et al. Pilot study of dietary phosphorus restriction and phosphorus binders to target fibroblast growth factor 23 in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Feb;26(2):584–91.
131. Walton RJ, Bijvoet OL. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet*. 1975 Aug 16;2(7929):309–10.
132. Payne RB. Renal tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR): indications and interpretation. *Ann Clin Biochem*. 1998 Mar;35 (Pt 2):201–6.
133. Barth JH, Jones RG, Payne RB. Calculation of renal tubular reabsorption of phosphate: the algorithm performs better than the nomogram. *Ann Clin Biochem*. 2000 Jan;37 (Pt 1):79–81.
134. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, McCabe GP, Moe SM, Weaver CM, et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3–4 chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013 May;83(5):959–66.
135. Souberbielle J-CP, Roth H, Fouque DP. Parathyroid hormone measurement in CKD. *Kidney Int*. 2010 Jan;77(2):93–100.
136. Hong YA, Lim JH, Kim MY, Kim Y, Yang KS, Chung BH, et al. Assessment of tubular reabsorption of phosphate as a surrogate marker for phosphate regulation in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Apr 1;
137. Couchoud C, Lassalle M, Jacquelinet C. [REIN Report 2011--summary]. *Nephrol Ther*. 2013 Sep;9 Suppl 1:S3–6.
138. CDC - 2014 National Chronic Kidney Disease Fact Sheet - Factsheets - Publication - Diabetes DDT [Internet]. [cited 2014 Jun 21]. Available from: <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheets/kidney.htm>
139. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney Int*. 2004 Jun;65(6):2309–20.
140. Lederer E, Miyamoto K. Clinical consequences of mutations in sodium phosphate cotransporters. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Jul;7(7):1179–87.
141. Ix JH, Chonchol M, Laughlin GA, Shlipak MG, Whooley MA. Relation of sex and estrogen therapy to serum fibroblast growth factor 23, serum phosphorus, and urine phosphorus: the Heart and Soul Study. *Am J Kidney Dis*. 2011 Nov;58(5):737–45.
142. Zhang D, Maalouf NM, Adams-Huet B, Moe OW, Sakhaee K. Effects of sex and postmenopausal estrogen use on serum phosphorus levels: a cross-sectional study of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2006. *Am J Kidney Dis*. 2014 Feb;63(2):198–205.
143. Riggs BL, Jowsey J, Kelly PJ, Jones JD, Maher FT. Effect of sex hormones on bone in primary osteoporosis. *J Clin Invest*. 1969 Jun;48(6):1065–72.
144. Farouqi S, Levi M, Soleimani M, Amlal H. Estrogen downregulates the proximal tubule type IIa sodium phosphate cotransporter causing phosphate wasting and

- hypophosphatemia. *Kidney Int.* 2008 May;73(10):1141–50.
145. Meng J, Ohlsson C, Laughlin GA, Chonchol M, Wassel CL, Ljunggren O, et al. Associations of estradiol and testosterone with serum phosphorus in older men: the Osteoporotic Fractures in Men study. *Kidney Int.* 2010 Aug;78(4):415–22.
146. Yilmaz MI, Sonmez A, Qureshi AR, Saglam M, Stenvinkel P, Yaman H, et al. Endogenous testosterone, endothelial dysfunction, and cardiovascular events in men with nondialysis chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jul;6(7):1617–25.
147. Kovesdy CP, Mucsi I, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Rosivall L, et al. Association of serum phosphorus level with anemia in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2011 Apr 27;91(8):875–82.
148. Wojcicki JM. Hyperphosphatemia is associated with anemia in adults without chronic kidney disease: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2005-2010. *BMC Nephrol.* 2013;14:178.
149. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and inflammation and their association with hemoglobin levels in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2009;30(1):64–72.
150. Kiss Z, Ambrus C, Almasi C, Berta K, Deak G, Horonyi P, et al. Serum 25(OH)-cholecalciferol concentration is associated with hemoglobin level and erythropoietin resistance in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2011;117(4):c373–378.
151. Kimata N, Akiba T, Pisoni RL, Albert JM, Satayathum S, Cruz JM, et al. Mineral metabolism and haemoglobin concentration among haemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2005 May;20(5):927–35.
152. Kalantar-Zadeh K, Lee GH, Miller JE, Streja E, Jing J, Robertson JA, et al. Predictors of hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2009 May;53(5):823–34.
153. Tonelli M, Blake PG, Muirhead N. Predictors of erythropoietin responsiveness in chronic hemodialysis patients. *ASAIO J.* 2001 Feb;47(1):82–5.
154. Imanishi Y, Koyama H, Inaba M, Okuno S, Nishizawa Y, Morii H, et al. Phosphorus intake regulates intestinal function and polyamine metabolism in uremia. *Kidney Int.* 1996 Feb;49(2):499–505.
155. Yoshida K, Yoneda T, Kimura S, Fujimoto K, Okajima E, Hirao Y. Polyamines as an inhibitor on erythropoiesis of hemodialysis patients by in vitro bioassay using the fetal mouse liver assay. *Ther Apher Dial.* 2006 Jun;10(3):267–72.
156. Farrow EG, Yu X, Summers LJ, Davis SI, Fleet JC, Allen MR, et al. Iron deficiency drives an autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) phenotype in fibroblast growth factor-23 (Fgf23) knock-in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011 Nov 15;108(46):E1146–1155.
157. Clinkenbeard EL, Farrow EG, Summers LJ, Cass TA, Roberts JL, Bayt CA, et al. Neonatal iron deficiency causes abnormal phosphate metabolism by elevating FGF23 in normal and ADHR mice. *J Bone Miner Res.* 2014 Feb;29(2):361–9.
158. Berndt T, Thomas LF, Craig TA, Sommer S, Li X, Bergstralh EJ, et al. Evidence for a signaling axis by which intestinal phosphate rapidly modulates renal phosphate reabsorption. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007 Jun 26;104(26):11085–90.
159. Maierhofer WJ, Gray RW, Cheung HS, Lemann J Jr. Bone resorption stimulated by elevated serum 1,25-(OH)₂-vitamin D concentrations in healthy men. *Kidney Int.* 1983 Oct;24(4):555–60.
160. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Secreted klotho and chronic kidney disease. *Adv Exp Med Biol.* 2012;728:126–57.

ANNEXES

Annexe 1 : Formulaire d'information aux patients

I - Formulaire d'information aux patients :

Madame, Monsieur,

Vous êtes atteint d'une insuffisance rénale chronique, pour laquelle vous êtes suivi dans le service de Néphrologie. Au cours de l'insuffisance rénale chronique, apparaît un excès de phosphore qui à terme peut générer des complications cardio-vasculaires sévères. Actuellement, une étude de recherche clinique est en cours dans notre service sur ce problème. Nous souhaitons vous proposer d'y participer. Cette étude a pour but de définir les différents facteurs influençant l'apparition de l'excès de phosphore.

Si vous acceptez, vous ferez votre bilan nécessaire à votre suivi au laboratoire de l'hôpital de Boulogne et non votre laboratoire habituel.

Voici le protocole :

- La veille de l'arrivée au laboratoire à 8 heures : après avoir jeté les premières urines du matin, vous gardez toutes les urines jour et nuit jusqu'aux premières urines **du matin suivant comprises**. Ainsi vous obtenez le **bocal des urines des 24 heures**.

- Vous restez à jeun à partir de 22 h la veille de l'arrivée au laboratoire.

- Vous buvez 2 grands verres de Volvic au réveil à 8 h puis restez encore à jeun.

- Dans un **second bocal**, vous collecterez ensuite les urines de 8 h à 10 h.

- Vous apportez les 2 pots au laboratoire qui vous fera la prise de sang à 9 h. Les tests seront alors terminés.

Il est indispensable de respecter ces règles afin que les prélèvements soient interprétables.

Cette étude est une étude observationnelle pour laquelle aucun changement thérapeutique ne sera nécessaire et aucun nouveau traitement ne vous sera donné.

Nous espérons par cette étude, connaître les principaux facteurs responsables de l'excès de phosphore pour ultérieurement proposer un traitement plus adapté.

Toutes les informations vous concernant seront confidentiels. Aucun échantillon ne sera conservé à la fin de l'étude.

Les résultats analysés peuvent faire l'objet de publications scientifiques.

Le protocole a été approuvé par le Chef de Service et le Comité d'Ethique de la recherche du Département concerné.

A tout moment, vous pouvez vous retirer de l'étude sur simple demande et sans aucune répercussion sur votre prise en charge médicale et les soins prodigués.

A tout moment, vous pouvez vous adresser au responsable de l'étude pour l'obtention d'information complémentaire.

Annexe 2 : Ordonnance de bilan biologique



n°60-3937

Dr BATAILLE, N. TABIBZADEH
(interne)
Service de Néphrologie-Hémodialyse
CH Boulogne sur Mer

L'étiquette du patient
est à coller ici

Ponction sur le **DOS des MAINS** uniquement
A JEUN

- SANG**
- Hémogramme
 - Urée, Créatinine
 - Natrémie, Kaliémie, Chlorémie, Bicarbonates veineux
 - Acide urique, Glycémie
 - Calcémie, Phosphorémie
 - Albuminémie, Protidémie
 - Troponine, BNP
 - C Réactive protéine
 - Cholestérol total, Triglycérides, LDLc, HDLc
 - HbA1c
 - Ferritine, CSS, CTF
 - 25OH-vitamine D3, PTH
 - 1-25-OH2 vitamine
 - Phosphatases Alcalines Osseuses
 - Ostéocalcine
 - Crosslaps
 - Calcémie ionisée
 - Oestradiol, progesterone (préciser la date des dernières règles)
 - Testostérone
 - Fibrinogène
- FGF-23 : 2 tubes EDTA : envois extérieurs CHU d'Amiens
- Klotho : 2 tubes EDTA
- Un tube sec à conserver

URINES (24h)

- Ionogramme, urée, créatinine, protéinurie, albuminurie, calciurie, phosphaturie, uricurie

URINES (de 8h à 10h)

- Ionogramme, urée, créatinine, calciurie, phosphaturie

Annexe 3 : Fiche de consentement

II- Consentement éclairé

- Etude : « Déterminants du TmPhosphate lors des différents stades de la maladie rénale chronique »
- Le médecin signataire m'a informé(e) oralement et par écrit des buts de l'étude portant sur les déterminants de TmPhosphate au cours de l'insuffisance rénale, de son déroulement, des effets attendus, des avantages et inconvénients possibles ainsi que des risques éventuels.
- J'ai lu et compris le dossier d'information du patient pour l'étude susnommée. J'ai reçu des réponses satisfaisantes aux questions concernant ma participation à cette étude. Je peux garder le dossier d'information du patient et je reçois une copie de ma déclaration écrite de consentement.
- J'ai eu suffisamment de temps pour réfléchir avant de prendre ma décision.
- J'accepte le fait que les spécialistes responsables travaillant pour le promoteur de l'étude, les représentants des autorités et des commissions d'éthique aient un droit de regard sur les données originales me concernant pour procéder à des vérifications, ces informations restant toutefois strictement confidentielles.
- Je participe volontairement à cette étude. Je peux à tout moment retirer mon accord de participation à cette étude sans avoir à donner de raisons. Dans ce cas, je subirai un examen médical final pour ma propre sécurité. Aucun inconvénient pour mon suivi médical ultérieur ne doit découler de cette décision.
- Je sais que les exigences et restrictions mentionnées dans le dossier d'information du patient doivent être respectées durant l'étude. Dans l'intérêt de ma santé, l'investigateur peut à tout moment décider de m'exclure de l'étude. C'est pourquoi j'informe l'investigateur d'un éventuel traitement simultané chez un autre médecin ainsi que de la prise de médicaments (prescrits par le médecin ou achetés de ma propre initiative).
- J'accepte le traitement informatisé des données personnelles en conformité avec les dispositions de la loi 78/17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel. En particulier, j'ai noté que je pourrais exercer, à tout moment, un droit d'accès et de rectification de mes données personnelles, en m'adressant auprès des médecins responsables (appeler au 03.21.99.30.51)
- J'ai bien été informé(e) que mes données personnelles seront rendues anonymes, avant d'être intégrées dans un rapport ou une publication scientifique.
- Je consens à participer.

Date et signature du consentant :

Date et signature de l'investigateur :

2

AUTEUR : Nom : Tabibzadeh

Prénom : Nathalie

Date de Soutenance : 3 juillet 2014

Titre de la Thèse : Déterminants du TmPhosphate lors de la maladie rénale chronique

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Néphrologie - Métabolisme

DES + spécialité : Néphrologie

Mots-clés : Phosphate, Insuffisance rénale chronique, métabolisme

Résumé :

Contexte : Le métabolisme du phosphate met en jeu dans l'organisme des mécanismes complexes de régulation. Cette régulation est altérée dans la maladie rénale chronique (MRC) et conduit à terme à une hyperphosphatémie et à ses complications cardiovasculaires et minérales osseuses. Le comportement rénal du phosphate lors de la MRC est encore peu connu. Nous avons évalué ce comportement rénal par le calcul de la capacité maximale de réabsorption du phosphate rapporté au débit de filtration glomérulaire (TmPO₄/DFG), et ses déterminants lors de la MRC.

Méthode : L'étude prospective transversale monocentrique a porté sur 57 patients atteints de MRC de stade 2 à 4. Nous avons recueilli l'ensemble de leurs données cliniques, puis avons établi un protocole de prélèvements sanguins et urinaires à jeun permettant de calculer le TmPO₄/DFG, que nous avons corrélé aux données cliniques et biologiques pertinentes.

Résultats : L'âge médian est de 65,78 ans [40,4-85,0], et 64,9% des patients sont des hommes. Le TmPO₄/DFG médian est de 0,81 mmol/l [0,51-1,27]. On observe avec la progression de la MRC une diminution du TmPO₄/DFG (p=0,01), de l'1,25(OH)₂D₃ (p=0,003), et de l'hémoglobine (p=0,01) et une augmentation de la PTH (p=0,005) et du FGF23 (p=0,02). En analyse univariée, le seul déterminant du TmPO₄/DFG dans les hormones du métabolisme du phosphate est la PTH (R=-0,31, p= 0,02), et non le FGF23 et Klotho ; le DFG est positivement corrélé au TmPO₄/DFG (R=0,38, p=0,003), l'albuminurie (R=-0,32, p=0,03), l'hémoglobine (R=-0,34, p=0,009), la ferritinémie (R=-0,28, p=0,03) et la testostéronémie (R=-0,29, p=0,03) sont inversement corrélées au TmPO₄/DFG. En analyse multivariée, seuls le DFG (β=0,004, p=0,0004), l'hémoglobine (β=-0,044, p<0,0001) sont corrélés au TmPO₄/DFG, avec une tendance pour la PTH (β=-0,001, p=0,06).

Conclusion : Le TmPO₄/DFG n'est probablement pas le reflet du taux de FGF23 qui est pourtant une hormone phosphaturiante impliquée dans le métabolisme du phosphate. La réabsorption rénale de phosphate lors de la MRC dépend en revanche non seulement de la parathormone et de la sévérité de la MRC, mais aussi de l'hémoglobine qui semble jouer un rôle indépendant. La correction de l'anémie et de la carence martiale pourrait donc avoir un impact direct sur le comportement rénal du phosphate.

Composition du Jury :

Président : Pr Christian Noël

Assesseurs : Pr Marc Hazzan, Pr Marie-Christine Vantghem, Dr Pierre Bataille