

Les phosphatonines – des hormones du phosphate d'un type nouveau

Carsten A. Wagner, Heini Murer


Institut für Physiologie und Zürcher Zentrum für Integrative Humanphysiologie

Introduction

Le phosphate est essentiel à la stabilité des os du squelette, au métabolisme énergétique de toutes les cellules, à la synthèse de l'ADN, et aux cascades de signalisations intracellulaires. L'absorption alimentaire quotidienne de cet élément s'élève à environ 1 gramme et une quantité équivalente est éliminée à son tour dans l'urine. L'absorption et l'élimination doivent satisfaire à une balance exacte car un déficit ou un excès entraînent des effets graves sur les fonctions cellulaires et organiques. Une élimination trop faible de phosphate par les malades atteints d'insuffisance rénale et d'insuffisance rénale chronique terminale est un problème clinique sérieux, dont les conséquences seront l'hyperparathyroïdie secondaire, l'ostéomalacie par libération de calcium et de phosphate osseux, la précipitation de phosphate et de calcium dans les tissus, accompagnée de calcifications et d'artériosclérose. L'artériosclérose en particulier élève le risque de morbidité et de mortalité chez les patients souffrant d'insuf-

fisance rénale. Il n'est donc pas étonnant qu'un grand nombre de facteurs influencent le métabolisme, l'absorption et l'élimination du phosphate.

Le transport du phosphate

Ce sont les protéines de transport du phosphate (NaPi, transport de phosphate inorganique [Pi] couplé au sodium), qui induisent et règlent l'absorption digestive et l'élimination rénale de façon déterminante. Ces transporteurs existent sous plusieurs isoformes: NaPi-IIa et NaPi-IIc interviennent principalement dans le rein (fig. 1 ) , alors que NaPi-IIb se charge de l'absorption du phosphate dans l'intestin grêle. L'expression et l'activité de ces transporteurs sont réglées à court et à long terme, notamment par la parathormone, la vitamine D₃ (calcitriol), le phosphate lui-même, et par certaines phosphatonines découvertes au cours de ces dernières années. Les phosphatonines sont une nouvelle classe d'hormones qui règlent surtout le métabolisme phosphaté, alors que la parathormone et le calcitriol règlent en premier lieu le métabolisme calcique.

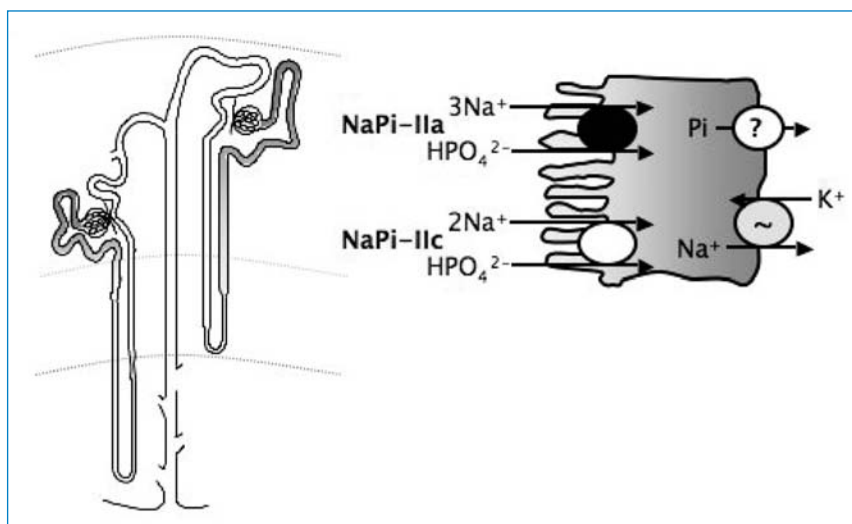


Figure 1

Réabsorption rénale de phosphate:

Le phosphate est librement filtré dans le rein, puis environ 80% de ce filtrat est réabsorbé le long du tubule proximal par transport actif. Nous connaissons actuellement deux isoformes de transport de phosphate permettant de réabsorber le phosphate en dépendance du sodium: NaPi-IIa et NaPi-IIc. Ces transporteurs se différencient par le rapport entre le sodium et le phosphate transporté et par les facteurs régulant le transport. Certaines mutations rares dans le gène codant pour NaPi-IIc (SLC34A3) provoquent l'hypophosphatémie, l'hypercalciurie, le rachitisme et des calculs rénaux chez les patients concernés. Les voies de transport du phosphate de la cellule vers le sang ne sont pas encore connues. L'activité de la Na-K-ATPase dans la membrane basolatérale maintient le sodium intracellulaire à un bas niveau, ce qui libère l'énergie nécessaire aux NaPi-IIa et NaPi-IIc.

Les phosphatonines

La présence d'une hormone spécifique du phosphate, la phosphatonine, ne fut longtemps que postulée. La preuve de son existence et l'explication moléculaire en furent finalement apportées par des examens génétiques effectués sur des patients souffrant de divers déséquilibres du métabolisme du phosphate. On découvrit l'existence de diverses phosphatonines et il s'avéra que celles-ci constituent une nouvelle classe chimiquement inhomogène d'hormones. L'étude de deux formes différentes d'hypophosphatémies, la forme congénitale et la forme acquise, a permis d'identifier un réseau régulateur d'un type nouveau. Cette étude portait d'une part sur des patients atteints d'hypophosphatémie liée au chromosome X (XLH) et d'hypophosphatémie autosomique dominante et rachitisme (ADHR). Ces patients souffrent du diabète phosphaté, caractérisé par une fuite urinaire massive de phosphate par voie rénale. Au moyen de l'examen indirect («linkage analysis»), la méthode génétique a permis le clonage de deux gènes, le PHEX (Phosphate regulating gene with homology to En-

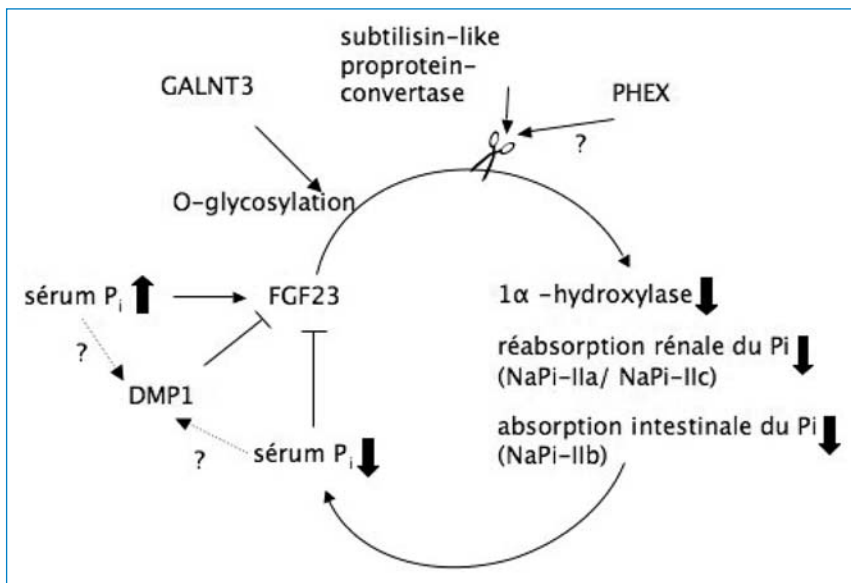


Figure 2

Régulation et fonction du FGF-23:

Le FGF-23 est produit dans l'os lorsque le niveau de phosphate sérique augmente. Le FGF-23 est activé au moyen d'une O-glycosylation par GALNT3 (UDP-N-acétyl- α -D-galactosamine, polypeptide N-acétyl-galactosaminyltransférase). Le FGF-23 diminue le taux de phosphate sérique par la réduction de la quantité de transporteurs de phosphates rénaux (NaPi-IIa et NaPi-IIc), et intestinaux (NaPi-IIb). De plus le FGF-23 réduit l'activité des 1α rénaux et inhibe ainsi l'activation de la 1,25 dihydroxy-vitamine D_3 (calcitriol). Des taux plus élevés de vitamine D_3 stimulent également la synthèse de FGF-23 et constituent ainsi un mécanisme de rétroaction négative. Le FGF-23 est inactivé par clivage grâce à une protéase (subtilisine-like proprotéin convertase). Le rôle du gène PHEX n'est pas encore clair, bien qu'il semble être essentiel dans le processus de dégradation du FGF-23.

dopeptidases on the X chromosome) et le FGF-23 (Fibroblast Growth Factor 23). Les patients atteints d'hypophosphatémie autosomique dominante et de rachitisme y présentaient une mutation particulière du FGF-23 au cours de laquelle une séquence spécifique d'acides aminés (motif RXXX des acides aminés 176–179) fut détruite. D'autre part, l'analyse quasi simultanée effectuée sur des patients atteints d'un syndrome paranéoplasique rare, l'ostéomalacie d'origine tumorale (TIO), permit de détecter à nouveau des FGF-23. On a pu démontrer que les tumeurs mésenchymateuses (par ex. les ostéosarcomes) produisent et sécrètent des FGF-23 en grande quantité, alors que les patients souffrent de symptômes identiques à ceux du diabète phosphaté. On put encore identifier d'autres facteurs, produits dans le cadre de syndromes paranéoplasiques d'origine tumorale, tels que les FGF-7 (Fibroblast Growth Factor 7), les MEPE (Matrix Extracellular Phospho-glycoprotein), et les sFRP-4 (secreted Frizzled-Related Protein 4). Bien que ces facteurs comportent des propriétés chimiques très différentes, tous diminuent l'expression rénale des transporteurs de phosphate et augmentent donc la phosphaturie. Le fait que ces facteurs soient des substances isolées à partir de tumeurs rend leur fonction physiologique peu claire, ce qui a fait hésiter sur leur inclusion dans la classe des phosphatonines.

FGF-23: un régulateur important de l'homéostasie du phosphate

Le rôle physiologique très important joué par les FGF-23 a été élucidé au cours des cinq dernières années, principalement au moyen de différents modèles de souris qui se distinguent tour à tour par une déficience en FGF-23, une surexpression en FGF-23, l'expression de mutations de FGF-23 (en analogie avec les patients souffrant du diabète phosphaté), ou par la soumission à des traitements avec diverses formes de FGF-23. L'ensemble de ces études montre que le FGF-23 est une phosphatonine et un facteur régulateur important du métabolisme phosphaté. La synthèse du FGF-23 se produit dans l'os et le contrôle en est assuré par un senseur de phosphate non encore identifié. Lorsque la phosphatémie augmente, la mise en circuit de FGF-23 augmente, ce qui diminue l'expression rénale et intestinale des transporteurs de phosphate (fig. 2). Il en résulte une réduction de l'absorption provenant de l'alimentation et une augmentation de l'excrétion urinaire de phosphate (dans le rein, les transporteurs de phosphate induisent la résorption du phosphate qui retourne ainsi de l'urine vers le sang). Une diminution de la phosphatémie induirait une augmentation compensatoire de la synthèse de vitamine D_3 par l'enzyme rénal 1-alpha hydroxylase, la vitamine D_3 stimulant alors la résorption intestinale de phosphate et la fixation de phosphate dans les os. Dans ce cas, le FGF-23 inhibe également l'activité de l'enzyme 1-alpha hydroxylase et empêche ainsi une contre-régulation. Le FGF-23 est lui-même contrôlé par la vitamine D_3 activée et par la phosphatémie. La vitamine D_3 stimule la synthèse du FGF-23 alors qu'une chute du niveau de phosphate sérique réduit la mise en circuit de FGF-23. Ainsi, grâce aux FGF-23, un mécanisme de rétroaction empêche une diminution dangereuse de la phosphatémie. Ce sont des protéases qui provoquent la dégradation enzymatique des FGF-23 dans le sang par un clivage d'une séquence déterminée d'acides aminés. Cette séquence se trouve être modifiée chez les patients souffrant d'hypophosphatémie autosomique dominante et rachitisme. La mutation provoque une résistance du FGF-23 contre la dégradation et prolonge son action biologique, ce qui produit les symptômes de la maladie. D'autre part, chez les patients souffrant d'hypophosphatémie liée au chromosome X, la dégradation de FGF-23 est ralentie en raison d'une mutation concernant la protéine PHEX, car cette protéine contribue au processus de dégradation. Ceci explique qu'une mutation de deux gènes différents provoque des symptômes presque identiques chez les patients affectés. Bien que les maladies en question soient très rares, elles ont néanmoins ouvert une voie permettant d'élucider le mode de fonctionnement de FGF-23.

Klotho: ce que le vieillissement et le phosphate ont en commun

Pour produire son effet ou ses effets sur les cellules cibles et les organes cibles, le FGF-23, cette hormone d'un nouveau type, doit disposer d'un récepteur spécifique. Bien qu'il existe un certain nombre de récepteurs de la classe des récepteurs de *fibroblast growth factor*, aucun d'entre eux n'a pu être activé *in vitro* par le FGF-23. Curieusement une souris *knock out* pour Klotho manifesta une forte hyperphosphatémie et une élévation importante du niveau du FGF-23. Ces souris *knock out* s'étaient particulièrement illustrées par leur vieillissement précoce et rapide ainsi que par le fait qu'elles présentent de nombreux symptômes dégénératifs typiques du processus de vieillissement. C'est pourquoi on a donné au gène, respectivement à la protéine en question, ce nom inspiré de celui de la déesse Clotho qui, selon la mythologie grecque, tisse le fil du destin. Klotho est majoritairement produit par les reins et semble être un cofacteur essentiel pour le FGF-23 sur le récepteur FGF-1. Pour le reste, on connaît très mal jusqu'ici la relation entre la régulation de Klotho et le métabolisme du phosphate. Cependant un rapport récent indique que Klotho joue un rôle important pour ce métabolisme non seulement dans la souris, mais aussi chez l'être humain. Les patients chez qui des mutations dans le gène Klotho se sont opérées et ont mené à une réduction partielle de l'activité, présentent une forte hyperphosphatémie, produisent des calcifications ectopiques et souffrent d'une artériosclérose grave. Les recherches futures permettront de vérifier si Klotho est véritablement un «gène de la vieillesse», afin d'en connaître le rapport avec les modifications dans la régulation du métabolisme du phosphate ou même avec les «maladies du vieillissement» comme l'artériosclérose.

Une ou plusieurs phosphatonines?

Tandis que la fonction physiologique du FGF-23 est bien établie, celle de quelques autres facteurs phosphaturiques comme les sFRP4, les MEPE, ou les FGF-7, est encore à préciser. Pour l'instant nous disposons de peu de données indiquant si ces facteurs jouent un rôle physiolo-

gique. L'existence d'autres facteurs de régulation du phosphate est toutefois très probable. Certaines expériences *in vivo* effectuées sur des rats révèlent qu'un autre facteur est synthétisé dans la muqueuse de l'intestin grêle. L'absorption de phosphate provenant de l'alimentation libère ce facteur non encore identifié qui favorise l'élimination rénale de phosphate via la voie sanguine. On a encore décrit ou postulé des formes semblables d'interaction directe entre l'intestin et les reins pour d'autres composants alimentaires comme le sodium ou le potassium. Cette voie de communication permettrait au rein de répondre de façon adéquate et très rapide à un excès de phosphate dans l'organisme, sans que d'autres systèmes hormonaux ou d'autres mécanismes de régulation agissant sur le long terme ne soient impliqués.

On nomme collectivement «phosphatonines» un groupe inhomogène d'hormones et de facteurs répondant à un concept nouveau et qui influencent et régulent le métabolisme du phosphate. Comparés aux hormones classiques comme la parathormone ou la vitamine D₃, les phosphatonines sont des facteurs de régulation qui agissent de manière spécifique sur ce métabolisme. Elles semblent agir à plusieurs niveaux (reins, intestin) et contribuer directement à l'adaptation et à la communication entre les divers organes. Dans ce contexte, le FGF-23 est une hormone de l'os qui semble favoriser en premier lieu l'adaptation du métabolisme du phosphate aux besoins du système squelettique. D'autres facteurs semblent favoriser la communication entre l'intestin et le rein et équilibrer le bilan de l'ingestion et de l'élimination du phosphate. A cet égard, les phosphatonines apparaissent comme des hormones qui coordonnent la fonction de divers organes du point de vue du métabolisme du phosphate. En plus de l'importance de leur rôle physiologique, les phosphatonines représentent de nouveaux objectifs intéressants pour la pharmacothérapie de certaines pathologies de l'équilibre du phosphate telles que l'insuffisance rénale avancée. Une autre piste passionnante à suivre est l'identification des «senseurs du phosphate» régulant la production des phosphatonines, ce qui permettrait de mesurer localement la concentration de phosphate dans les organes impliqués dans son métabolisme.

Correspondance:
Prof. Carsten A. Wagner
Institut für Physiologie und
Zürcher Zentrum für Integrative
Humanphysiologie
Winterthurerstrasse 190
CH-8057 Zürich
wagnerca@access.uzh.ch
hmurer@access.uzh.ch

Références

- Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu Rev Physiol.* 2007;69:341-59.
- Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Regulation of Na/Pi transporter in the proximal tubule. *Annu Rev Physiol.* 2003;65:531-42.