

HOMEOSTASIE DU PHOSPHATE

CUEN 2022

Marie Courbebaisse
Service de Physiologie, HEGP, Paris
marie.courbebaisse@aphp.fr



QRM1

Une tumeur sécrétant de façon continue, excessive et non régulée du FGF23 entraîne:

- A. une hypophosphatémie
- B. une augmentation de l'absorption intestinale du phosphate
- C. une diminution de la concentration circulante du calcitriol
- D. une déminéralisation osseuse
- E. une augmentation de l'expression apicale des cotransporteurs sodium-phosphate dans le tubule proximal



QRM2

Au cours de la maladie rénale chronique:

- A. L'augmentation de la phosphatémie apparaît dès le stade 3a
- B. L'augmentation du FGF23 apparaît dès le stade 2
- C. Il existe une résistance à l'action du FGF23 du fait d'une augmentation de l'expression de klotho
- D. La PTH est une hormone hyperphosphatémiant chez les patients en IRT
- E. Le blocage du FGF23 (par Ac par exemple) devrait être envisagé dès la stade 3



RÉGULATION DE L' HOMÉOSTASIE DU PHOSPHATE



ROLES PHYSIOLOGIQUES DU PHOSPHATE

- Composant majeur du [contenu minéral de l'os](#)
- [Régulation des fonctions protéiques](#) par les phosphorylations/déphosphorylations induites par les kinases et les phosphatases
- [Transduction du signal intra-cellulaire](#) : Composant des seconds messagers comme l' AMPc, GMPc, IP3
- Composant des [membranes phospholipidiques](#)
- [Métabolisme énergétique](#) (ATP, phosphate créatinine)
- Composant majeur de l' [ADN et de l' ARN](#)
- [Système tampon fixe](#) intra et extra-cellulaire ($H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$)



REPARTITION DU PHOSPHATE

Un des anions les plus abondants chez l' homme :

1% du poids du corps = 550 g pour un adulte de 70 kg

Répartition inégale entre 3 compartiments

- 85% dans l' [os](#)
- 14% (non osseux) dans [le milieu intracellulaire](#)
[P]_{IC} : régulation de certains gènes dont la 1-alpha hydroxylase rénale
Fonctionnement cellulaire (érythrocytaire et musculaire) optimal
- 1% (non osseux) dans [le milieu extracellulaire](#)
10% liés aux protéines, donc non ultrafiltrable
6% complexés au Ca^{2+} et au Mg^{2+}
84% sous forme libre : $H_2PO_4^-$ et HPO_4^{2-}

→ **Au total, 90% du phosphate plasmatique est ultrafiltrable**



PHOSPHATEMIE = VALEUR RÉGULÉE

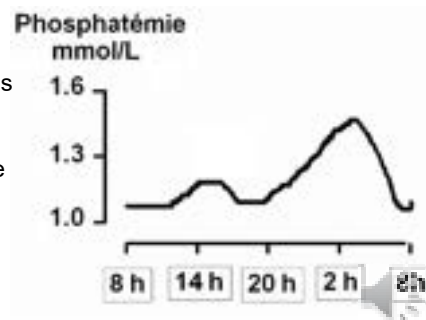
- Valeur normale chez l'adulte : 0.8 à 1.45 mmol/L (P inorganique)
- Régulation moins stricte que pour la calcémie ionisée :
variations de 10 % chez un même sujet lors de prélèvements successifs

▪ **Variations nyctémérales** : doser le P le matin à jeun
valeurs les plus basses le matin (jeûne nocturne)

En post-prandial, l'insuline fait rentrer le P dans les cellules

▪ **Variations en fonction de l'âge** :
Phosphatémie 2 fois plus élevée chez le jeune enfant

▪ **Variations en fonction du pH** :
Acidification : augmentation de la Phosphatémie
Alcalinisation : diminution de la Phosphatémie



ETAPE 1 : S'assurer que la phosphatémie a été effectuée dans de bonnes conditions

→ Valeurs normales établies le matin A JEUN

ETAPE 2 : Confirmer l'hypophosphatémie sur plusieurs prélèvements.
Si un patient présente une phosphatémie normale basse, il convient de s'assurer de l'absence d'hypophosphatémie, qui peut se manifester de façon « intermittente » sur les dosages.

*“Although a reasonable estimate of the homeostatic set point of an individual can be obtained from a single sample for calcium, **four samples are required to estimate the set point of phosphate.**”*

(Gardham C, CJASN, 2010)



HYPOPHOSPHATEMIA

- Osteomalacia / Rickets
- Muscle weakness
- Impaired cell membrane integrity
- Impaired cardiac output (congestive heart failure)
- Neurological (coma, seizures)

HYPERPHOSPHATEMIA

- Secondary hyperparathyroidism
- Soft tissue calcifications
- organ damage (kidney, vessels, soft tissues)

Increased risk of death in CKD stages 3-4 even for « normal » levels of serum phosphate

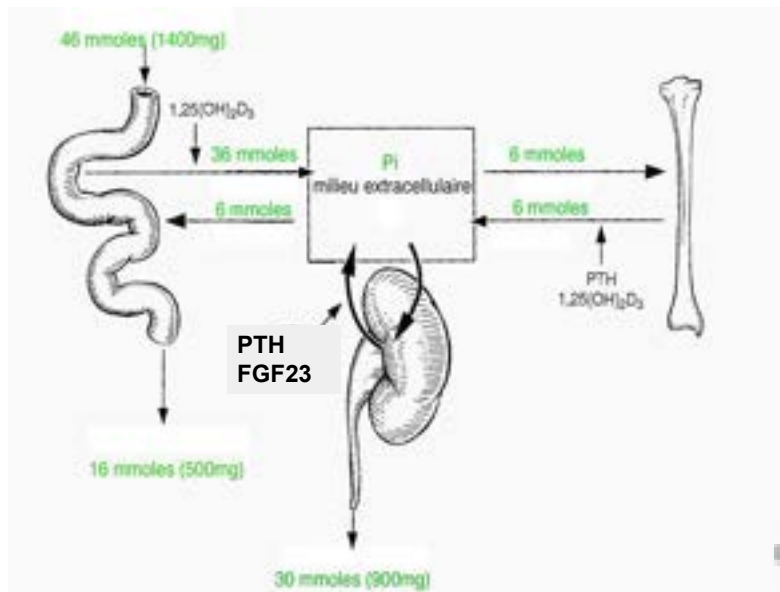
Table 4. Mortality rates and Cox regression results by phosphate category

Serum phosphate level		No. of Patients	Crude Mortality Rate per 1000 Person-Years (No. of Deaths)	Adjusted HR ^a (95% CI)
mg/dl	mmol/L			
<2.5	<0.81	201	101.7 (54)	0.95 (0.69-1.32)
2.5-2.999	0.81-0.9699	684	102.6 (180)	Reference
3.0-3.499	0.97-1.1299	1098	125.1 (327)	1.15 (0.95-1.39)
3.5-3.999	1.13-1.2899	887	162.7 (309)	1.32 (1.09-1.61)
4.0-4.999	1.29-1.4499	388	192.8 (144)	1.34 (1.05-1.71)
4.5-4.999	1.45-1.6199	141	256.9 (62)	1.83 (1.33-2.51)
≥5.0	≥1.62	91	304.7 (38)	1.90 (1.30-2.77)

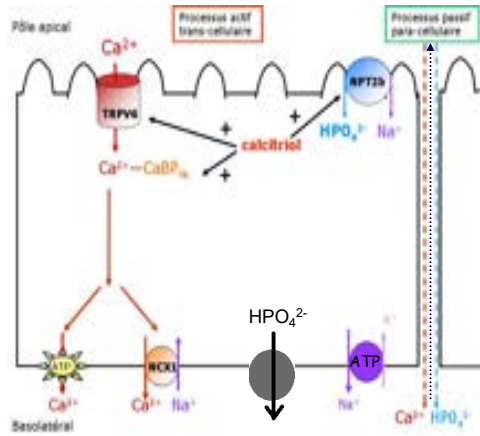
Kestenbaum JASN 2005, 16:520

A L' ETAT STABLE

Entrées (absorption digestive nette de P) = Sorties (excrétion rénale de P)



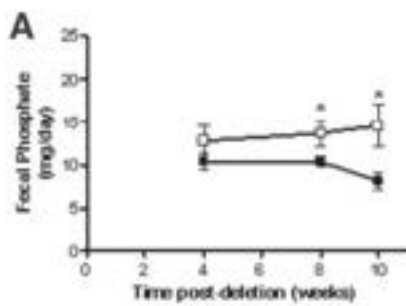
Absorption digestive du phosphate



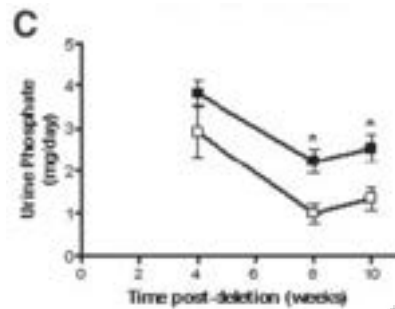
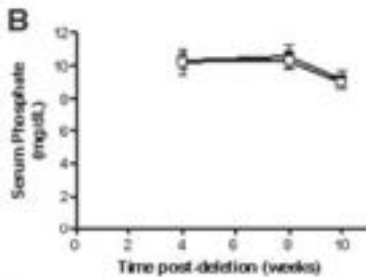
- Apports alimentaires = 25-60 mmol/j
- Absorption = 60 à 80%
- Si apports < 10 mmol/j
- Sécrétion nette de P
- Absorption :
 - Processus passif non saturable
 - Processus actif saturable stimulé par le calcitriol



INVALIDATION POST NATALE DE NPT2b DANS L'INTESTIN



■ WT
□ NPT2b^{-/-} intestin

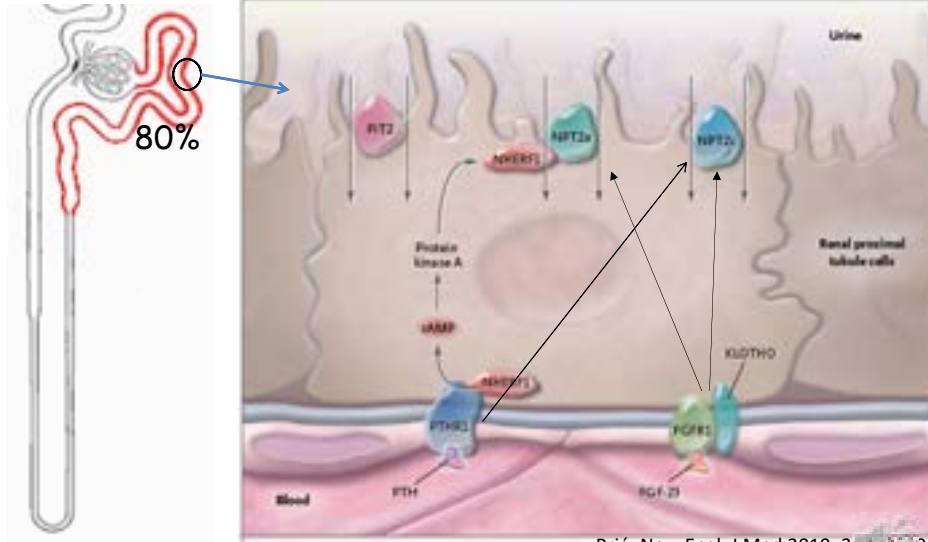


Sabbagh, J Am Soc Nephrol 20: 2009



LE REIN DETERMINE LA PHOSPHATEMIE

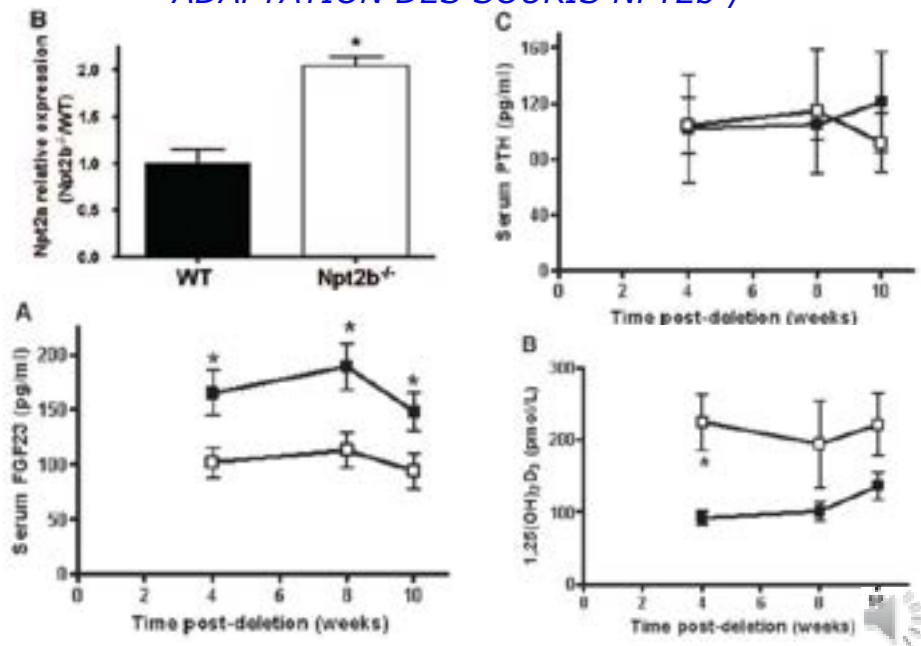
Le phosphate est filtré par le glomérule et est réabsorbé par le tubule proximal



Prié, New Engl. J Med 2010, 363:1222-31

La phosphatémie dépend essentiellement de la réabsorption tubulaire de phosphate.

ADAPTATION DES SOURIS NPT2b^{-/-}



Sabbagh, J Am Soc Nephrol 20: 2348, 2009

NPT2a EST LE TRANSPORTEUR RÉNAL DE P QUI CONTRÔLE LA PHOSPHATÉMIE

Invalidation du gène NPT2a murin

(Beck, Proc Natl Acad Sci 1998; 95:5372)

Mutations inactivatrices NPT2a chez

l'homme (Prié, New Engl. J Med 347, 983)

Invalidation du gène NHERF1 murin

(Shenolikar PNAS 99, 11470)

Mutations NHERF1 chez l'homme

(Karim New Engl. J Med 2008, Courbebaisse Plos One 2012)

- Hypophosphatémie
- Augmentation de
l'excrétion urinaire de
phosphate

Lithiases rénales (oxalate de Ca/ phosphate de Ca)

Déminéralisation osseuse

Calcitriolémie ± haute module le phénotype.



RÔLE DU NPT2c

Invalidation du NPT2c murin:

pas d'hypophosphatémie, pas d'augmentation de la phosphaturie, pas d'anomalie osseuse, pas de lithiases rénales

Hypercalcémie, hypercalcitriolémie

Mutations chez l'homme:

rachitisme hypophosphatémique hypercalciurique (HHRH)

lithiases rénales, hypercalciurie absorptive et résorptive



MUTATIONS DE NPT2b CHEZ L'HOMME

Mutations homozygotes
 Microlithiases alvéolaires
 Diagnostic sur une Rx de thorax vers 20 ou 30 ans.
 Lente détérioration de la fonction respiratoire.
 Association possible avec des microlithiases testiculaires
 Calcifications pancréatiques?

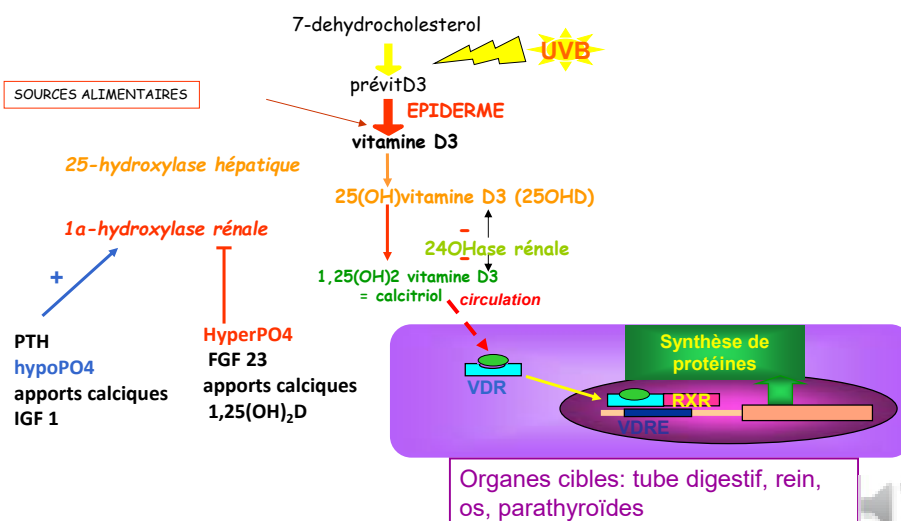


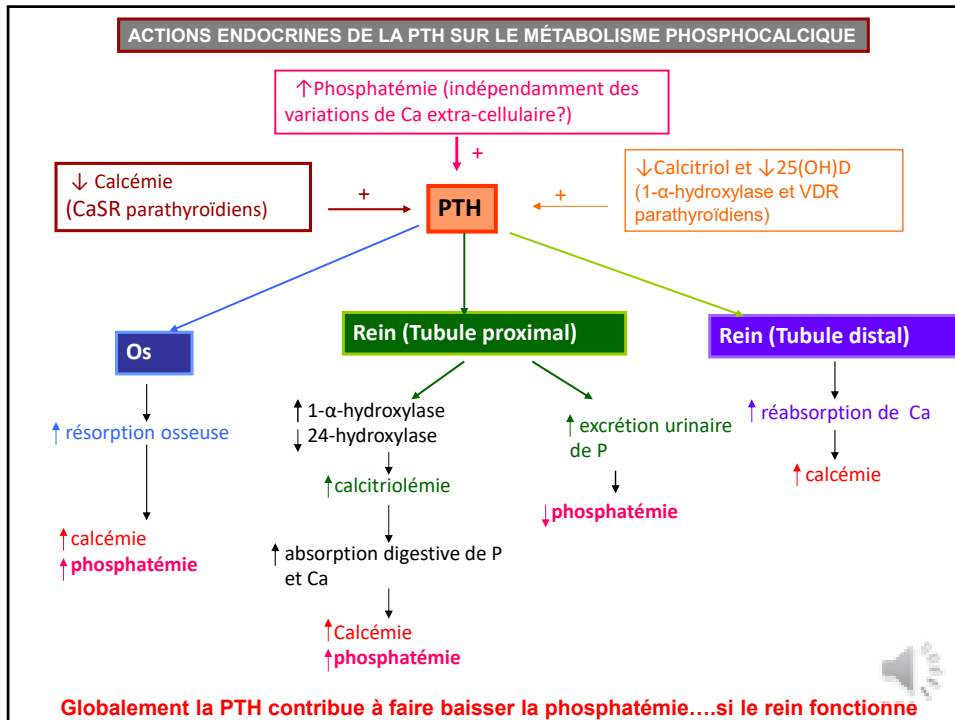
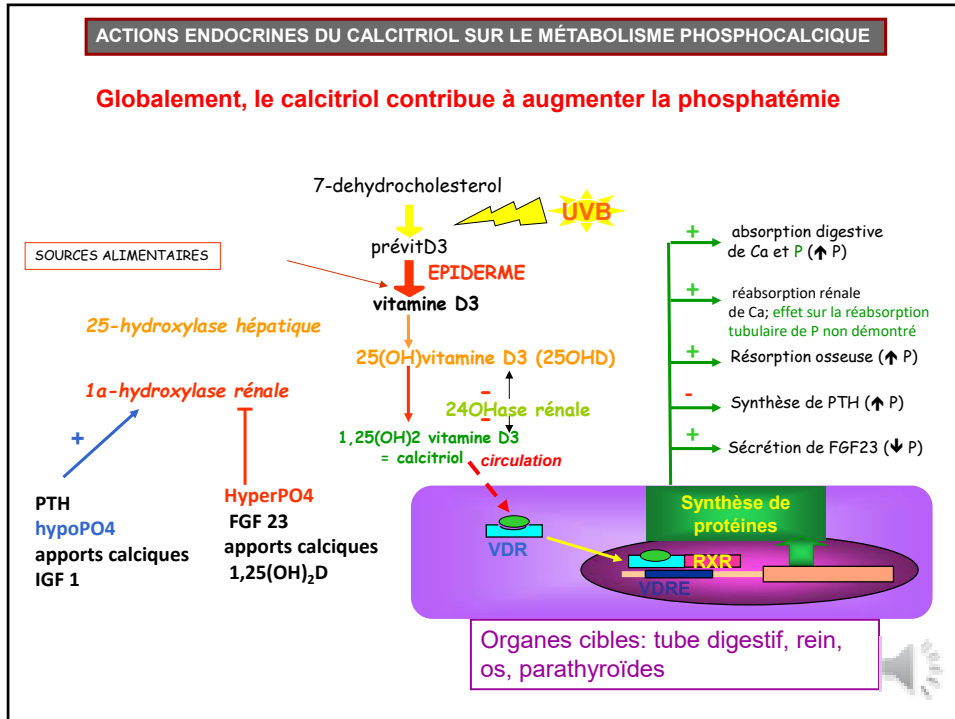
La phosphatémie et l'excrétion urinaire de phosphate semblent normales. Pas de lithiases rénales.



ACTIONS ENDOCRINES DU CALCITRIOL SUR LE MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

Globalement, le calcitriol contribue à augmenter la phosphatémie





FGF23 : hormone régulant l'homéostasie du phosphate

Isolé en 2001 par 2 équipes à partir de deux pathologies
(*Shimada, Proc Natl Acad Sci USA, 2001; White, KI, 2001*)

Symptomatologie commune:

- Douleurs osseuses et musculaires
- Déminéralisation osseuse
- Hypophosphatémie d'origine rénale
- Calcitriolémie Nle/basse, donc inadaptée
- Calcémie et calciurie Nles; PTH Nle ou peu ↑

Ostéomalacie induite par les tumeurs

- Hypersécrétion tumorale de FGF23
- Ablation de la tumeur : baisse rapide de FGF23 sérique

ADHR

Stabilisation du FGF23 secondaire à une mutation du site de clivage

The plasma half-life of iFGF23 is probably between 20 and 60 min as suggested by the rapid normalization of levels after excising a tumor in TIO (*Takeuchi et al. 2004; Khosravi et al. 2007*)

MODELES ANIMAUX

Injection de FGF23 ou surexpression par transgénèse de FGF23 humain chez la souris

- Hypophosphatémie/fuite rénale de P
- ↓NPT2a et NPT2c à la bordure en brosse des cellules tubulaires
- Calcitriol bas
- Ostéomalacie

Shimada, PNAS, 2001
Saito, JBC, 2003
Larrison, Endocrinology, 2004

Invalidation de FGF23
Souris FGF23^{-/-}

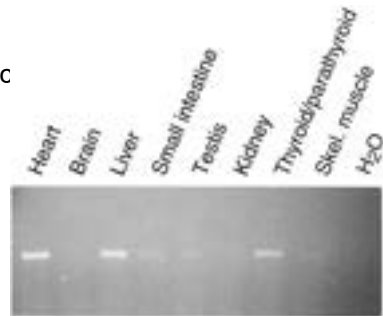
- Retard de croissance
- Durée de vie ↓
- phosphatémie ↑
- calcitriolémie ↑
- masse minérale osseuse ↑
- Déformation des membres
- Calcifications des tissus mous

Shimada, JCI, 2004
Sitara, Matrix Biol, 2004

IDENTIFICATION DU FGF23

- Détecté chez des sujets normaux
- [FGF23] = 5 à 45 pg/ml
- Peptide de 32kDa (251 AA)
- Gène porté par le chromosome 12p13 avec 3 exons et 2 introns (*Goetz et al. 2007; Bhattacharyya et al. 2012*)
- Site majeur de production : os (ostéocytes et ostéoblastes)

(*ADHR consortium, Nat Genet, 2000*
Mirams, bone, 2004)



Production par:
Foie si pathologie hépatique
Cœur si pathologie cardiaque
Rein si pathologie rénale

Courbebaisse M, Cold Spring Harb Perspect Med, 2018



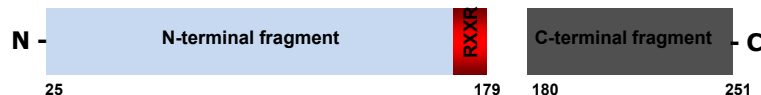
Le FGF23

Intact FGF23



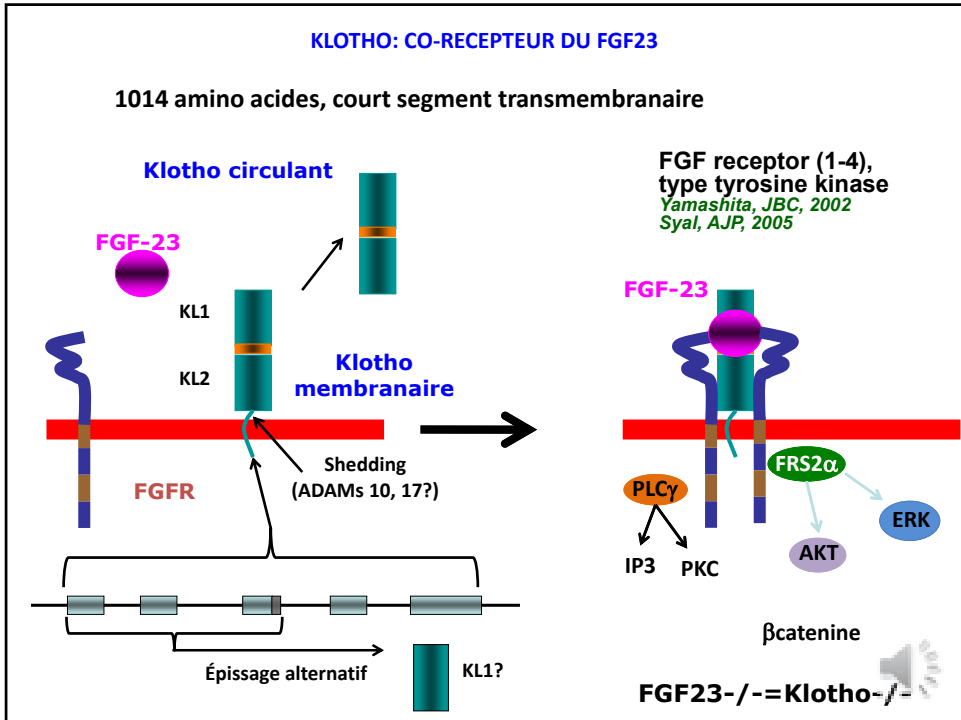
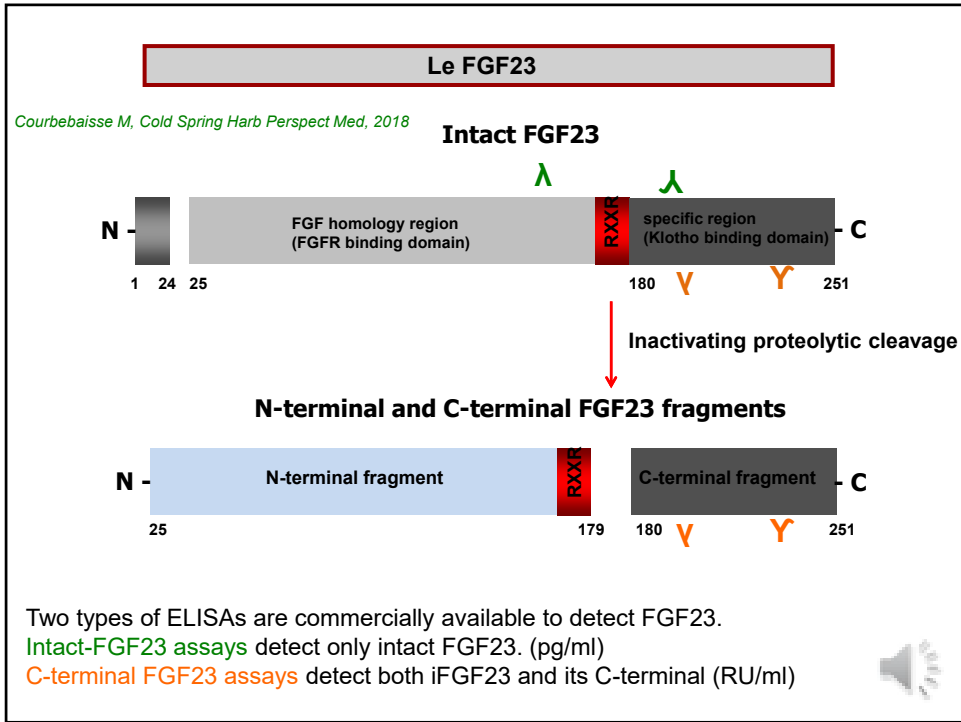
↓
Inactivating proteolytic cleavage

N-terminal and C-terminal FGF23 fragments



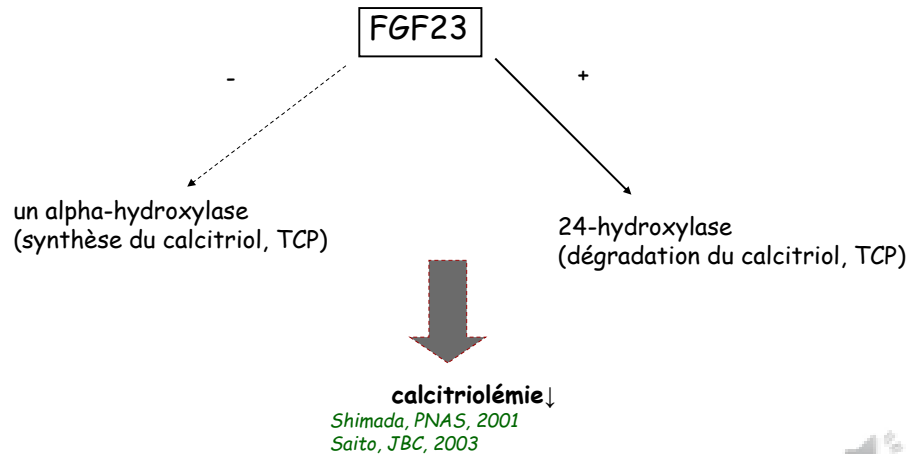
- Clivage enzymatique : site RXXR (AA, 176-179) >> 2 peptides inactifs
- Glycosylation par GALNT3 : sécrétion et stabilité du FGF23
- FAM20C (*kinase family with sequence similarity 20 member*) phosphoryle FGF23 (Ser180) → inhibe la glycosylation du FGF23 par GALNT3, favorisant ainsi son clivage protéolytique (*Tagliabracci et al., 2014*).

Courbebaisse M, Cold Spring Harb Perspect Med, 2018



FGF23 ET CALCITRIOL

Le FGF23 inhibe la synthèse du calcitriol et stimule sa dégradation



FGF23 ET ABSORPTION INTESTINALE DE PHOSPHATE

- Le FGF23 diminue l'absorption intestinale de phosphate

- Inhibition du cotransporteur intestinal NPT2b
Miyamoto, Ther Apher Dial, 2005

- L'effet sur le transport intestinal de phosphate disparaît chez les souris VDR $-/-$ et 1α -hydroxylase $-/-$.

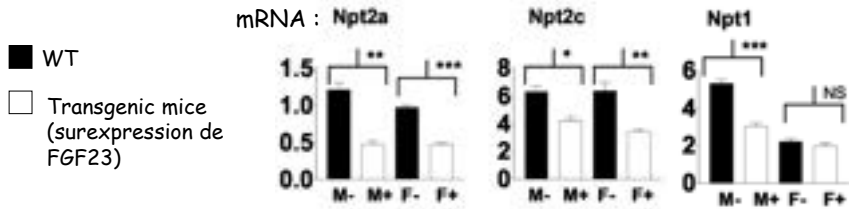
→ **La diminution de l'absorption digestive du phosphate induite par le FGF23 est secondaire à la baisse du calcitriol.**

Inoue, Biochem. J, 2005 ; Razzaque, NDT, 2005

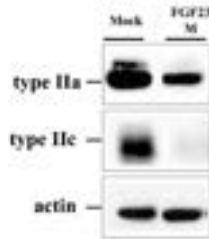
FGF23 ET REABSORPTION TUBULAIRE DU PHOSPHATE

FGF 23 inhibe les 3 transporteurs apicaux du phosphate au niveau du TCP

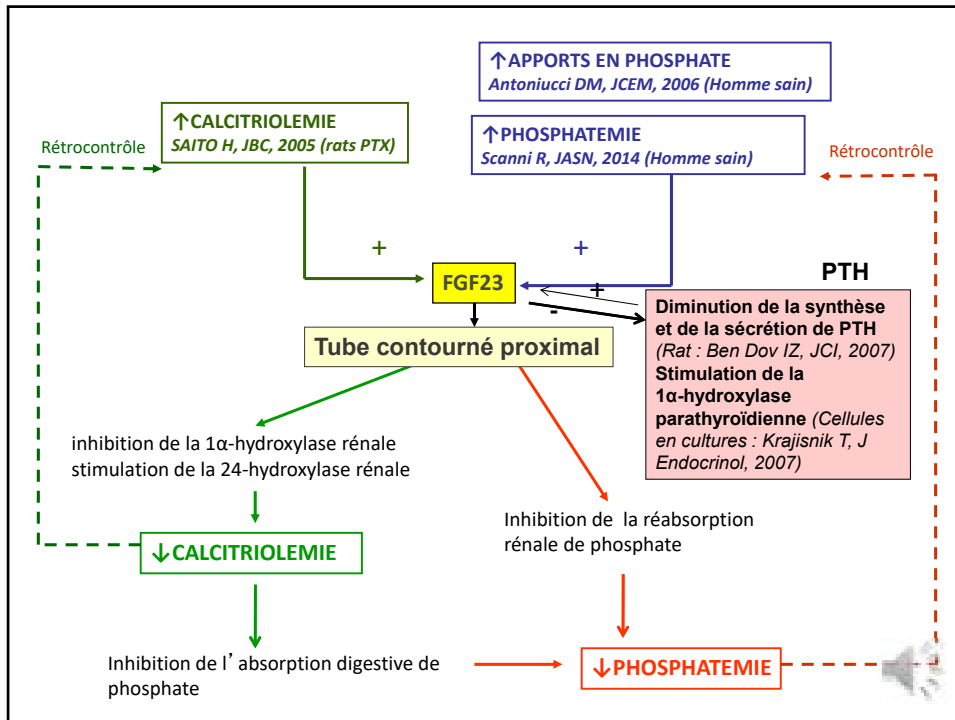
Shimada, PNAS, 2001; Saito, JBC, 2003; Larsson, Endocrinology, 2004



L'effet sur le rein est direct et ne nécessite pas de VDR. *Yu, Bone, 2005*



Souris VDR^{-/-}



PHYSICAL COMMUNICATIONS

ARTICLE

Phosphate acts directly on the calcium-sensing receptor to stimulate parathyroid hormone secretion

Patricia F. Carmona¹, Amanda Heisterger¹, Hui-Chang Mu², Chaling Tu², Edward F. Nemeth¹, Weishan Chang¹, Arthur D. Coggeshall³ & Donald T. Ward^{1*}

Nat Commun. 2019 Oct 16;10(1):4693.

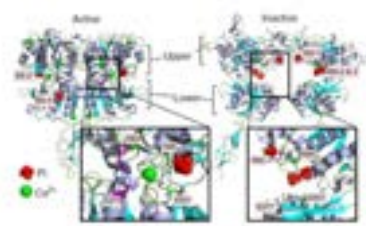



Fig. 3 Pi-binding sites in the CaSR extracellular domain. Pi-binding sites in the CaSR's active and inactive conformation

PNAS

Activation of unliganded FGF receptor by extracellular phosphate potentiates proteolytic protection of FGF23 by its O-glycosylation

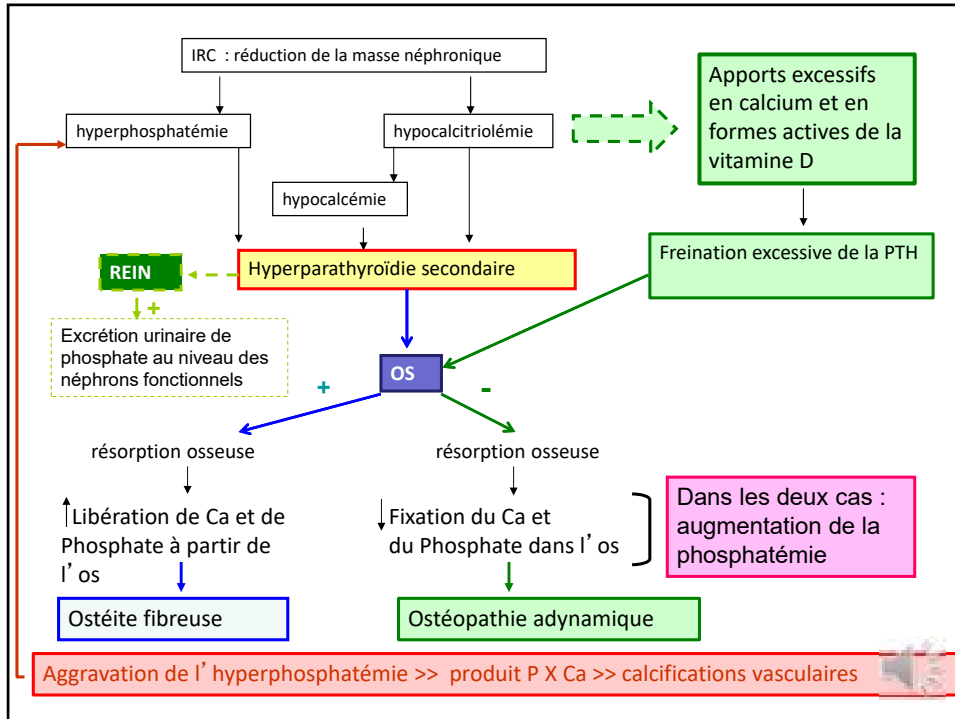
Yuichi Takashi^{1,2,4,5}, Hidetaka Kozako³, Shun Sawatsubashi³, Yuka Kinoshita³, Nobuaki Ito³, Maria K. Tsoumpa³, Masami Nangaku³, Masahiro Abe³, Munehide Matsuoka³, Shigeaki Kato³, Toshio Matsumoto³, and Seiji Fukumoto^{3,4}

¹Diabetes Therapeutics and Research Center, Institute of Advanced Medical Sciences, Tokushima University, Tokushima, 770853 Tokushima, Japan; ²Hull Memorial Institute of Medical Sciences, Institute of Advanced Medical Sciences, Tokushima University, Tokushima, 770853 Tokushima, Japan; ³Division of Nephrology and Endocrinology, The University of Tokyo Hospital, Bunkyo-ku, 1138655 Tokyo, Japan; ⁴Department of Hematology, Endocrinology and

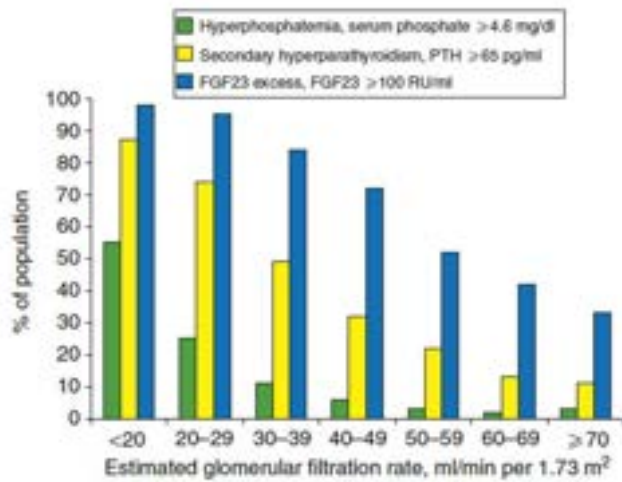


METABOLISME DU PHOSPHATE AU COURS DE LA MRC



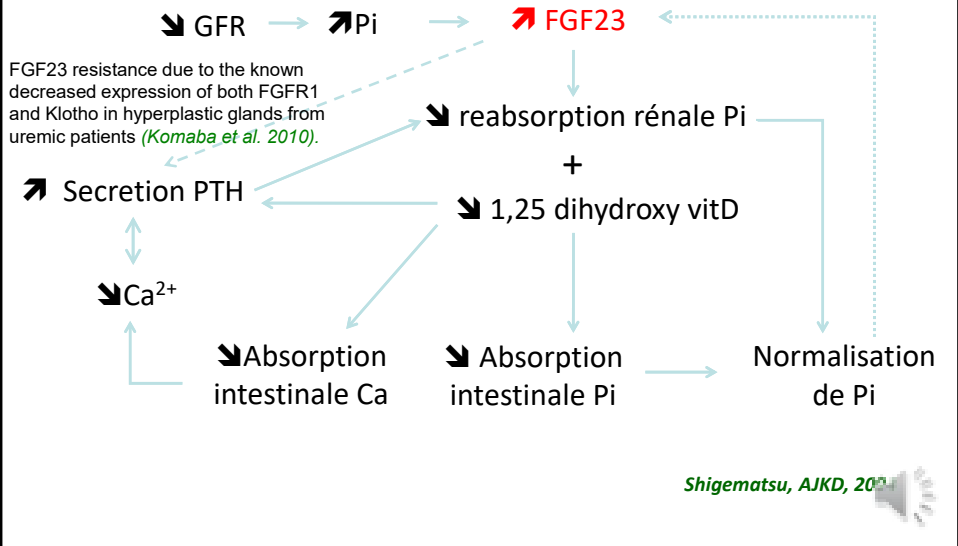


LA PHOSPHATÉMIE AUGMENTE TARDIVEMENT ET LE FGF23 PRECOCEMENT QUAND LE DFG BAISSE

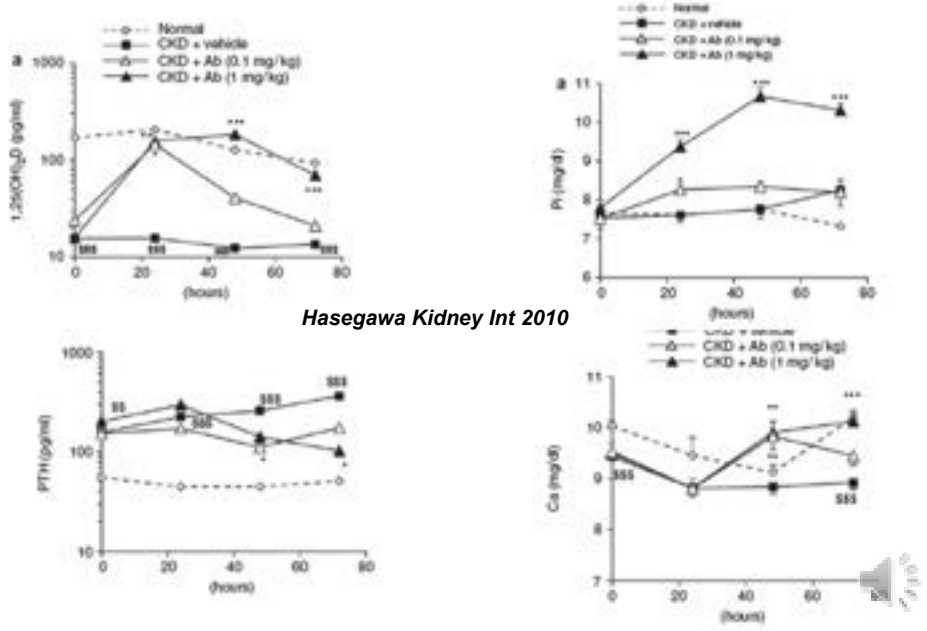


Isakova Kidney International (2011) 79, 1370

GÉNÈSE DE L'HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE : RÔLE CLEF DU FGF23



EFFETS A COURT TERME D'ANTICORPS BLOQUANTS ANTI-FGF23 DANS MODELE MURIN (rat) DE CKD



FGF23 ET MORBIDITÉ CARDIOVASCULAIRE

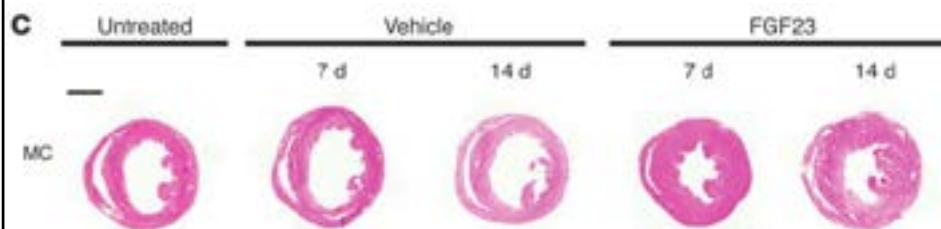
Chez des patients avec MRC (dialysés ou non) ou sujets avec fonction rénale normale les concentrations élevées de FGF23 sont associées, indépendamment de la phosphatémie, à un risque accru de:

- Infarctus du myocarde
- Hypertrophie ventriculaire gauche
- Baisse de la fraction d'éjection
- Fibrillation auriculaire
- Accident vasculaire cérébral
- Calcifications vasculaires
- Angioplastie, stent, by pass, endarteriectomie, amputation des membres inférieurs

Associations retrouvées chez l'enfant

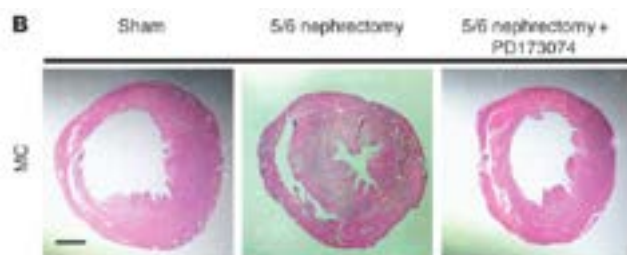
Augmentation du FGF23 au cours de l'insuffisance cardiaque liée à un mauvais pronostic.

LE FGF23 INDUIT UNE HYPERTROPHIE CARDIAQUE



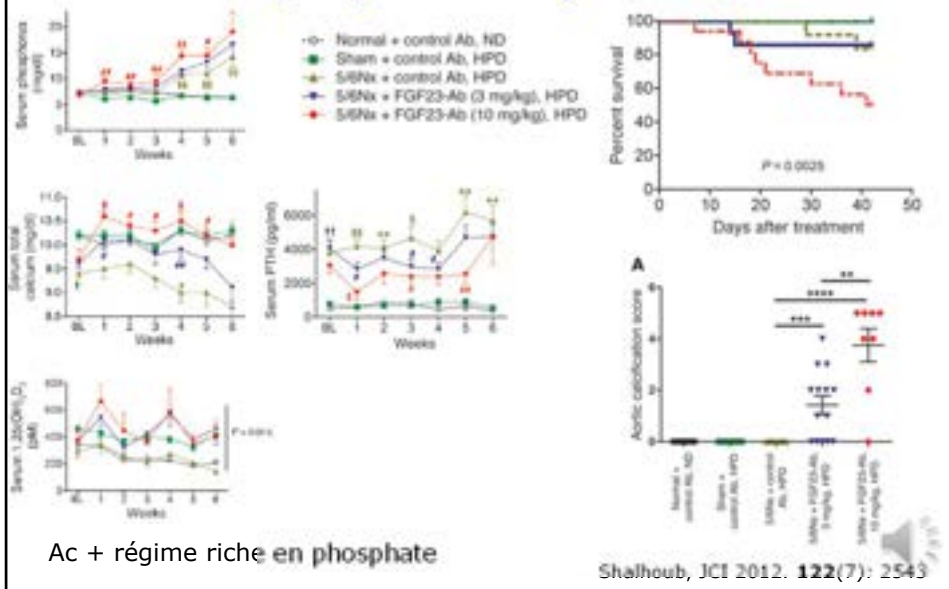
Faul. *The Journal of Clinical Investigation*, 2011

UN INHIBITEUR DES FGFR DIMINUE L'HYPERTROPHIE CARDIAQUE



L'effet du FGF23 sur l'hypertrophie cardiaque pourrait être indépendant de Klotho et dépendant de FGFR4 (Faul)

EFFETS D'UN TRAITEMENT PROLONGÉ PAR AC BLOQUANTS ANTI-FGF23 DANS MODELE MURIN (rat) DE CKD (+/- régime riche en phosphate)



Calcinose Tumorale Familiale



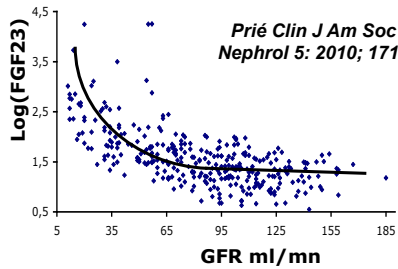
AR
Mutations inactivatrices de
FGF23
GALNT3
 α KLOTHO

Hyperphosphatémie
Calcitriol nl/nl haut
Mutation FGF23/GALNT3: FGF23i bas/FGF23-Ct élevé
Mutation α KLOTHO: FGF23i et FGF23-Ct élevé

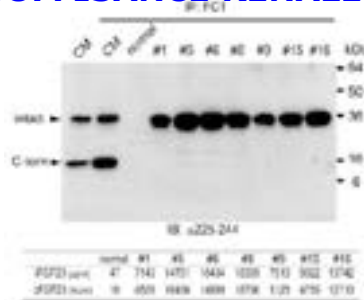
Dépôts phosphocalciques périarticulaires,
sous-cutanés et vasculaires

Benet-Pages et al. 2005; Ichikawa et al. 2007; Ichikawa et al. 2009; Komaba et al. 2010

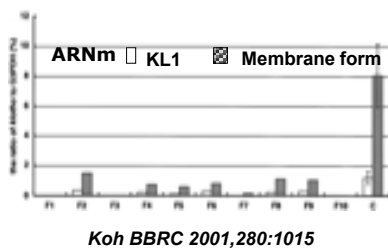
MODIFICATIONS D'EXPRESSION DE FGF23 & KLOTHO AU COURS DE L'INSUFFISANCE RÉNALE



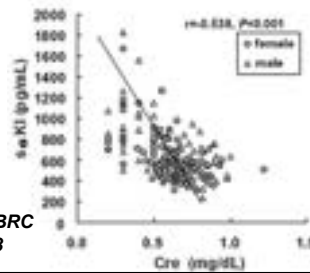
Élévation du FGF23 intact dans l'insuffisance rénale, jusqu'à 10^5 x Nle



Shimada *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 :578



Koh *BBRC* 2001,280:1015



Yamazaki *BBRC* 2010, 513

ASSOCIATIONS KLOTHO & RISQUES

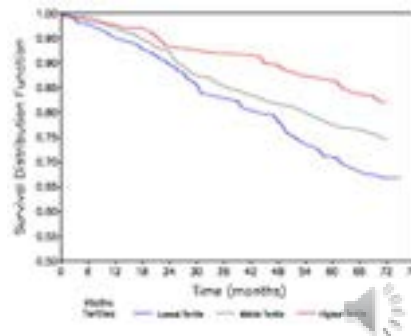
La surexpression de Klotho chez la souris:

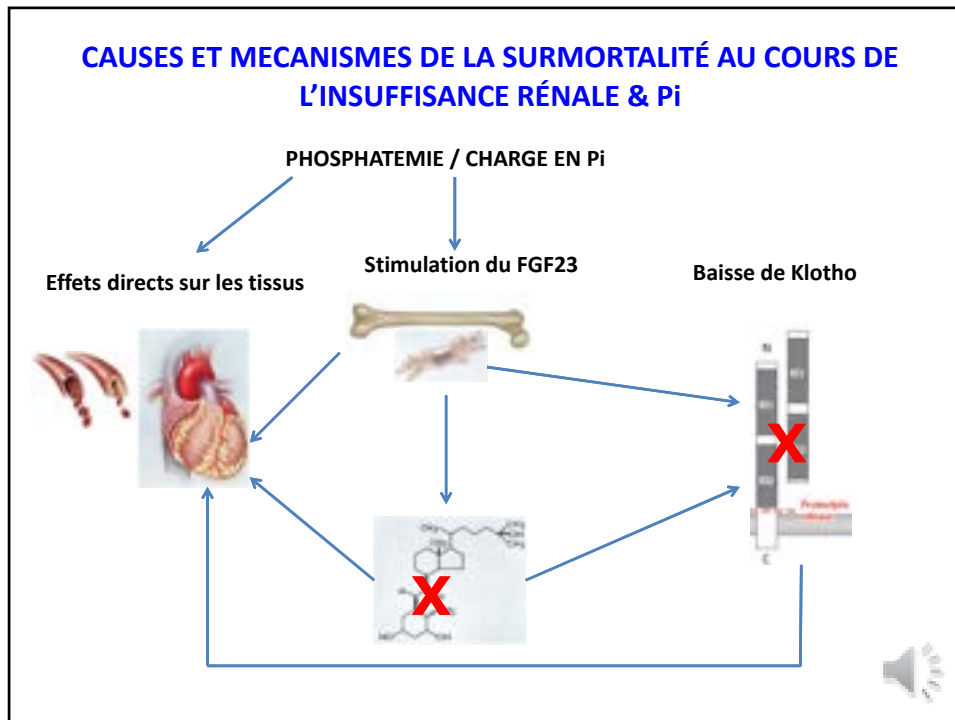
- augmente l'espérance de vie (*Kurosu Science. 2005; 309: 1829*)
- améliore les lésions rénales dans différents modèles (*Mitani Hypertension. 2002;39:838. Haruna, PNAS 2007 vol. 104, 2331. Wang Hypertension. 2009;54:810. Hu, Kidney International, 2010 78, 1240. Hu J Am Soc Nephrol 22: 124, 2011*)

Chez l'homme:

- Associations polymorphismes de Klotho avec la longévité et le risque de coronaropathies
 - Concentration plasmatique de klotho et longévité, 804 sujets > 65 ans suivis 6 ans.
- Association indépendante de l'âge et des pathologies

Semba *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011





AUTRES HORMONES?

Phosphatonines = molécules induisant une diminution de la réabsorption tubulaire du phosphate

- **sFRP4** (également action inhibitrice sur la synthèse de calcitriol) (*Berndt TJ, JCI, 2003*)
- **MEPE** (agirait par l'intermédiaire de FGF23) (*Rowe PS, Bone, 2004*)
- **FGF7** (*Carpenter TO, JCEM, 2005*)
- **Soluble KIOTHO** (*Hu MC, FASEB J, 2010*)

→ **Rôle en PHYSIOLOGIE non établi**

Stimulation de la réabsorption rénale du phosphate :

GH, IGF1, Insuline, Calcitriol, Hormones Thyroïdiennes

Inhibition de la réabsorption rénale du phosphate :

PTHrp, Calcitonine, Glucocorticoïdes, Glucagon, Facteur Natriurétique atrial

CONCLUSIONS

- Le rein contrôle la phosphatémie (contrôle du NPT2a)
- La phosphatémie est contrôlée par le couple FGF23/Klotho
- Au cours de la MRC, l'augmentation de la phosphatémie augmente la mortalité par des mécanismes directs et indirects
- La diminution des apports en Pi devrait prévenir la toxicité propre du Pi, l'augmentation du FGF23 et la baisse résultante de Klotho

Nouvelles perspectives thérapeutiques:

- La stimulation de la production de Klotho.
- Anticorps anti FGF23 chez les dialysés (Borozumab).
- Inhibition du transport rénal du phosphate (Linto T JASN 2019, Clerin V JCI 2020 données prometteuses dans modèles murins) chez les non dialysés.
- Inhibition du transport intestinal du phosphate (NPT2b, COMBINE, Ix JH, JASN, 2019, étude négative).



Corrections QRM1

Une tumeur sécrétant de façon continue, excessive et non régulée du FGF23 entraîne:

A une hypophosphatémie

VRAI. La production tumorale continue du FGF23 est l'une des causes d'hypophosphatémie d'origine rénale.

B une augmentation de l'absorption intestinale du phosphate

FAUX. Le FGF23 diminue l'absorption digestive de phosphate de façon indirecte via la diminution du calcitriol.

C une diminution de la concentration circulante du calcitriol

VRAI. Le FGF23 diminue la production de calcitriol par le tubule proximal rénal du fait de l'inhibition de l'expression d'une enzyme indispensable à la synthèse de calcitriol (1 α -hydroxylase) et à la stimulation de l'expression d'une enzyme qui catabolise le calcitriol (la 24-25 hydroxylase). La diminution de la calcitriolémie a pour conséquence de diminuer l'expression du NPT2b intestinal et donc le transport digestif actif de phosphate.

D une déminéralisation osseuse

VRAI. L'hypophosphatémie induit un défaut de minéralisation osseuse (appelé rachitisme chez l'enfant et ostéomalacie chez l'adulte).

E une augmentation de l'expression apicale des cotransporteurs sodium-phosphate dans le tubule proximal

FAUX. Le FGF23 inhibe au contraire fortement la réabsorption rénale de phosphate en diminuant l'expression des cotransporteurs sodium/phosphate NPT2a et NPT2c exprimés à la membrane apicale ces cellules tubulaires proximales.



Corrections QRM2

Au cours de la maladie rénale chronique:

A. L'augmentation de la phosphatémie apparaît dès le stade 2

FAUX (cf figure du cours)

B. L'augmentation du FGF23 apparaît dès le stade 2

VRAI (cf figure du cours)

C. Il existe une résistance à l'action du FGF23 du fait d'une augmentation de l'expression de Klotho

FAUX (baisse de l'expression de Klotho)

D. La PTH est une hormone hyperphosphatémiant chez les patients en IRT

VRAI (car uniquement effet osseux avec augmentation de la résorption osseuse)

E. Le blocage du FGF23 (par Ac par exemple) devrait être envisagé dès le stade 3

FAUX (car on bloque un mécanisme adaptateur qui protège de l'hyperphosphatémie)



**COMMENT RAISONNER DEVANT UNE
HYPOPHOSPHATEMIE?**

ETAPE 1 : S'assurer que la phosphatémie a été effectuée dans de bonnes conditions

→ Valeurs normales établies le matin A JEUN

ETAPE 2 : Confirmer l'hypophosphatémie sur plusieurs prélèvements. Si un patient présente une phosphatémie normale basse, il convient de s'assurer de l'absence d'hypophosphatémie, qui peut se manifester de façon « intermittente » sur les dosages.

*“Although a reasonable estimate of the homeostatic set point of an individual can be obtained from a single sample for calcium, **four samples are required to estimate the set point of phosphate.**”*

(Gardham C, CJASN, 2010)

ETAPE 3 : RAISONNEMENT DEVANT UNE HYPOPHOSPHATÉMIE

→ Origine rénale ou extra-rénale?

Hypophosphatémie confirmée

TmP/DFG (nomogramme de Bijvoët)

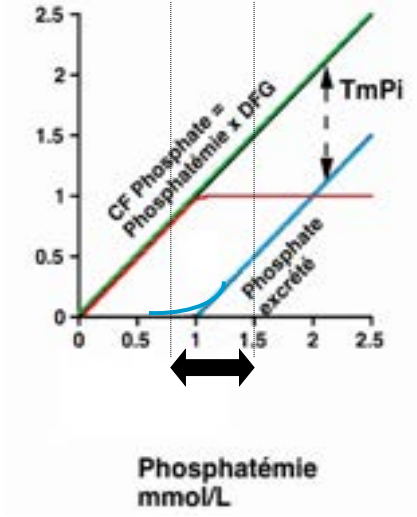
• **Normal**

- Carence d'apport
- Consommation (tumeurs, fructose)
- Transfert intracellulaire (Insuline)

• **bas:**

→ fuite rénale de phosphate

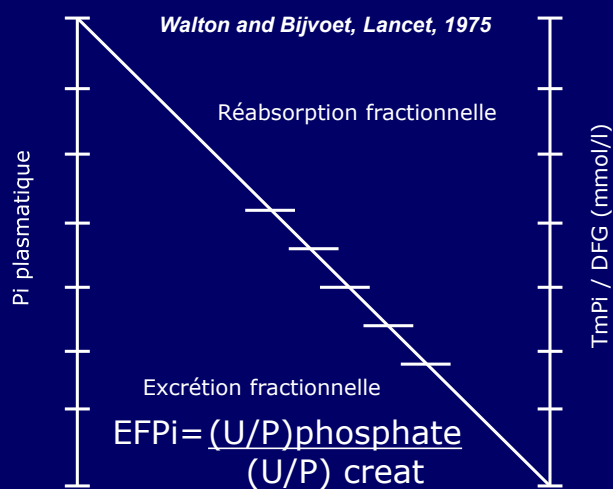
La réabsorption tubulaire proximale du phosphate est un phénomène saturable
 → Taux maximal de réabsorption du P (TmPi)



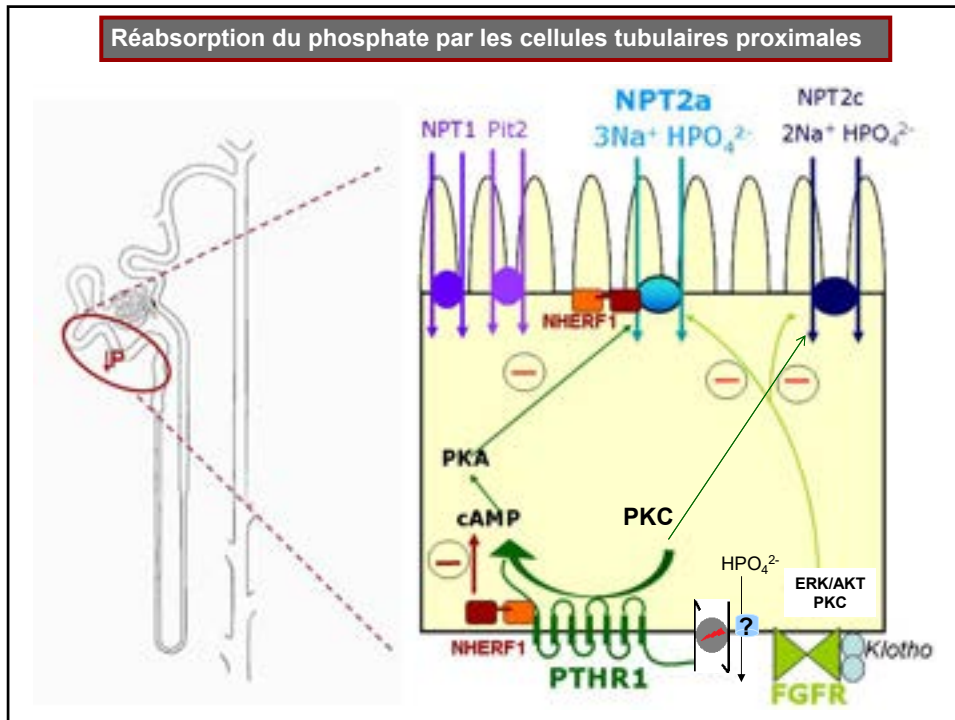
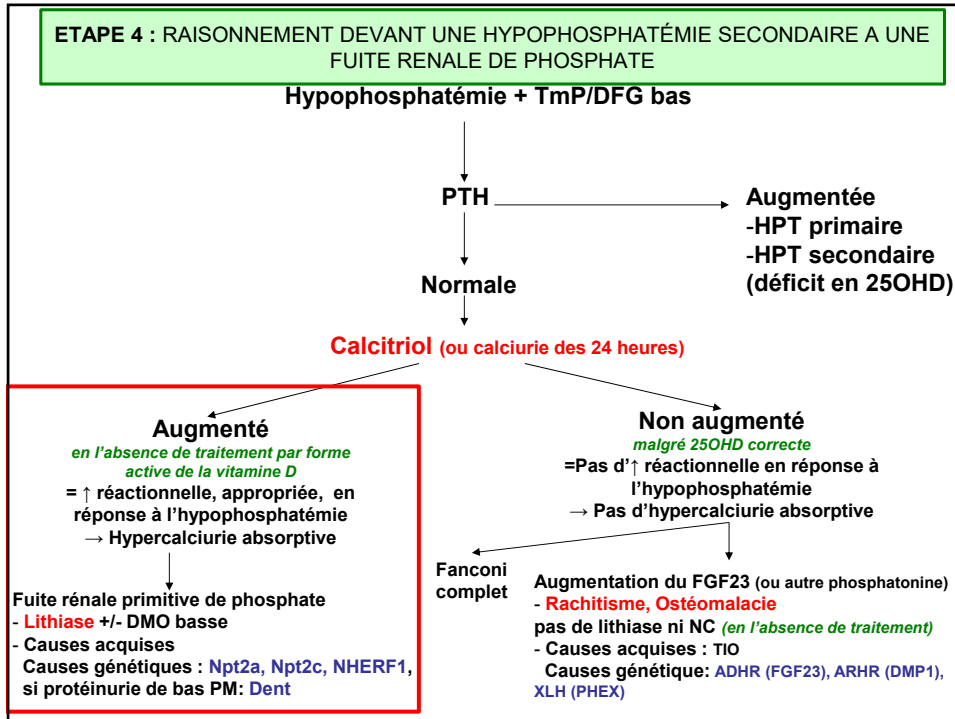
- Phosphate filtré
- Phosphaturie
- Phosphate réabsorbé

⇒ Transport saturable

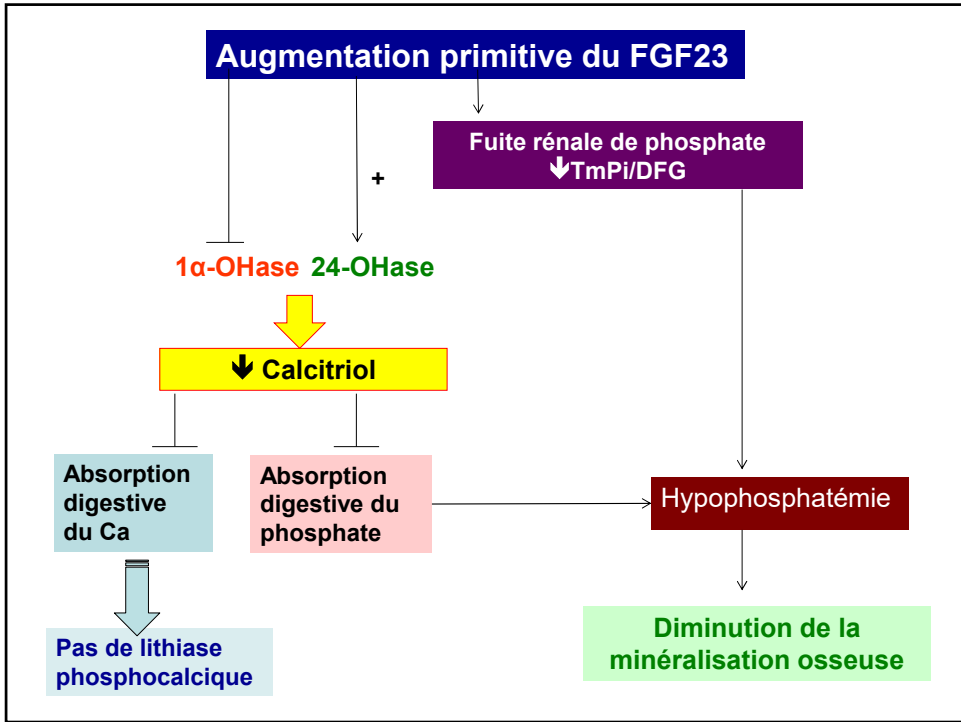
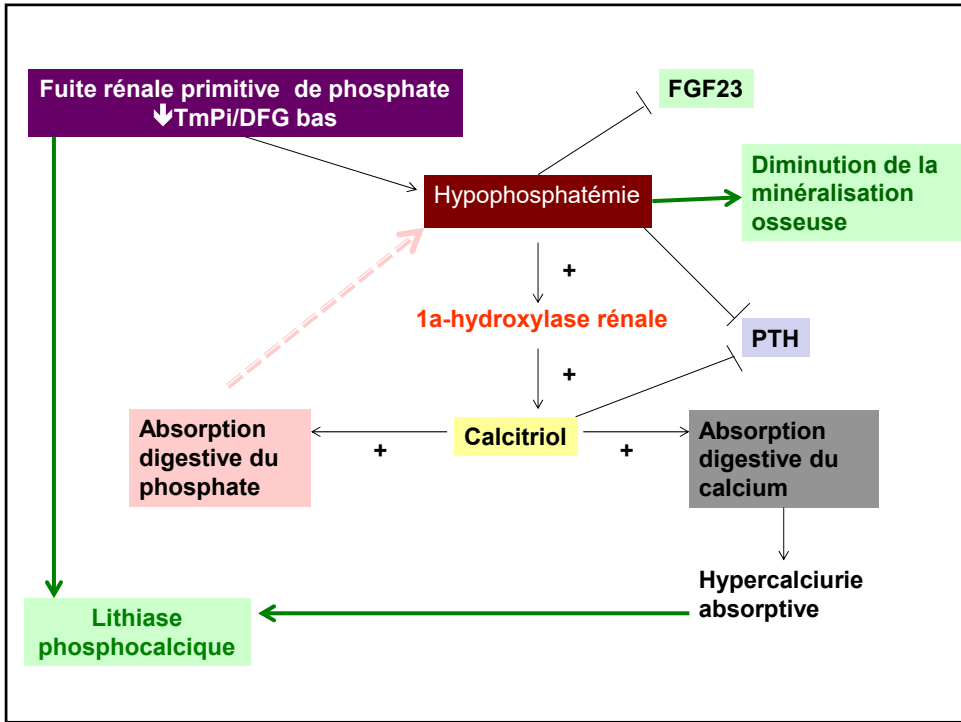
NOMOGRAMME DE BIJVOËT

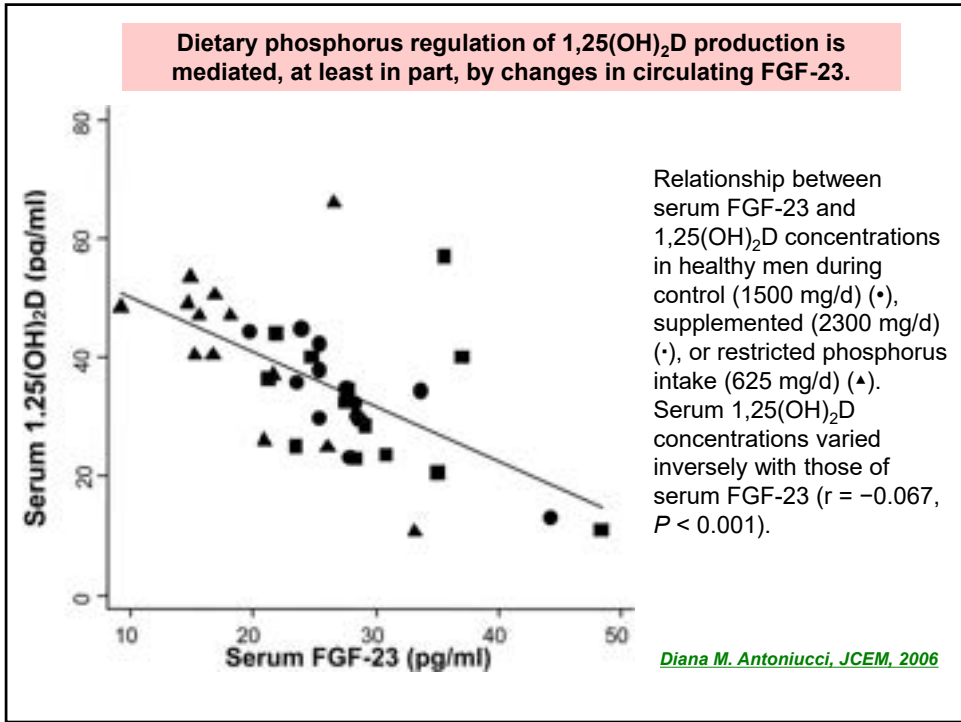
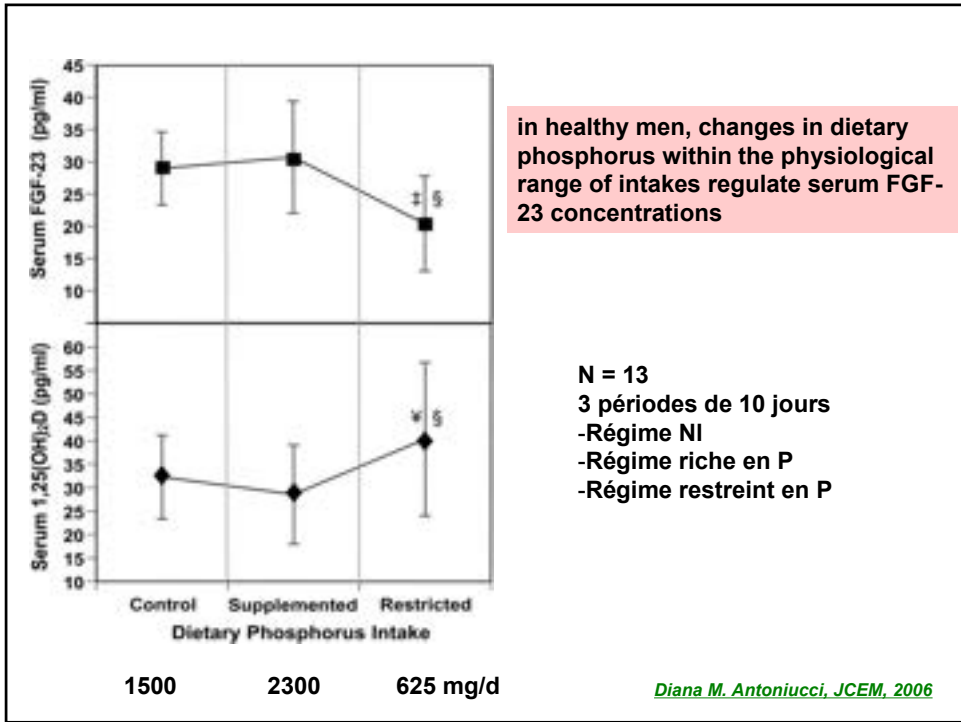


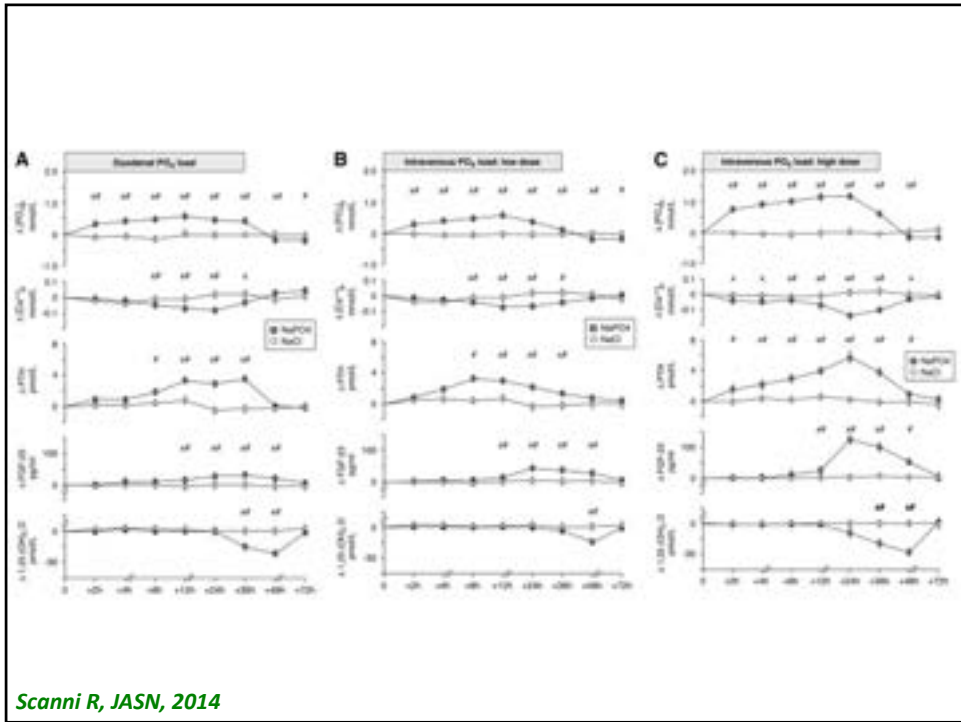
Le TmPi/DFG = meilleure estimation de la capacité globale du rein à réabsorber le Pi → détermine la phosphatémie à jeun



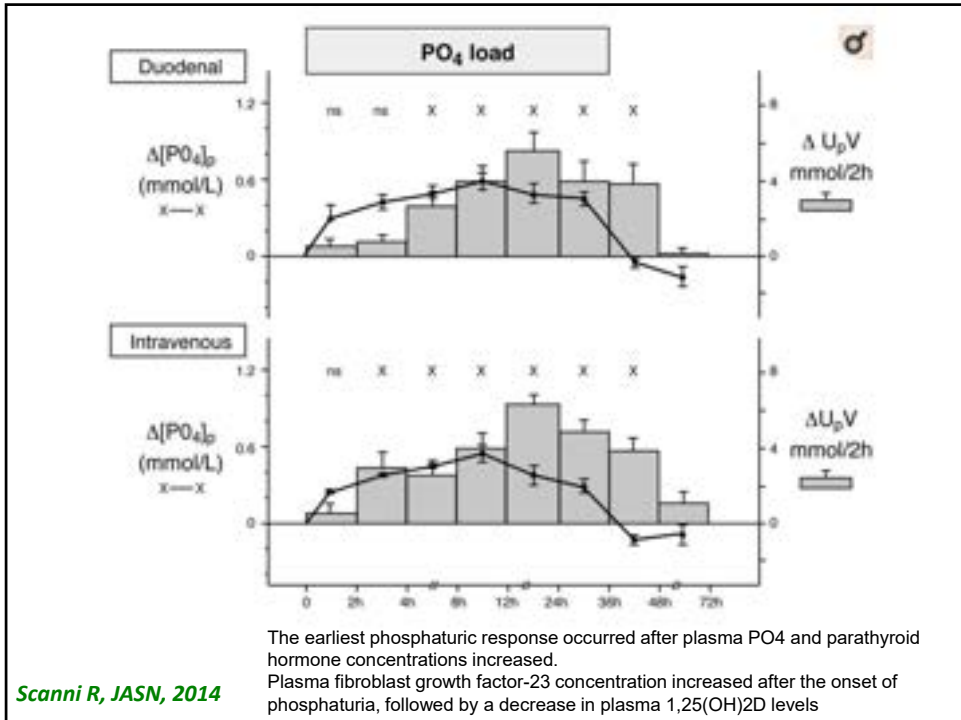
Merci pour votre attention







Scanni R, JASN, 2014



The earliest phosphaturic response occurred after plasma PO₄ and parathyroid hormone concentrations increased. Plasma fibroblast growth factor-23 concentration increased after the onset of phosphaturia, followed by a decrease in plasma 1,25(OH)₂D levels

Scanni R, JASN, 2014

Persantine?

- Prié D, Blanchet FB, Essig M, Jourdain JP, Friedlander G; J Am Soc Nephrol. 1998 Jul;9(7):1264-9. : [Dipyridamole decreases renal phosphate leak and augments serum phosphorus in patients with low renal phosphate threshold.](#)

- Prié D, Ravery V, Boccon-Gibod L, Friedlander G; Kidney Int. 2001 Jul;60(1):272-6 : [P-glycoprotein inhibitors stimulate renal phosphate reabsorption in rats.](#)

« It is known that Dip inhibits the activity of the P-glycoprotein (Pgp) multidrug resistance protein 1 (MDR1) expressed on the apical membrane of renal proximal tubular cells where the Na-Pi cotransporter (NPT2) is also expressed. We hypothesized that Dip could increase renal Pi reabsorption by inhibiting Pgp activity. »

« Our results suggest that inhibition of Pgp in the proximal tubule increases Pi uptake and NPT2 translocation to the apical membrane. »

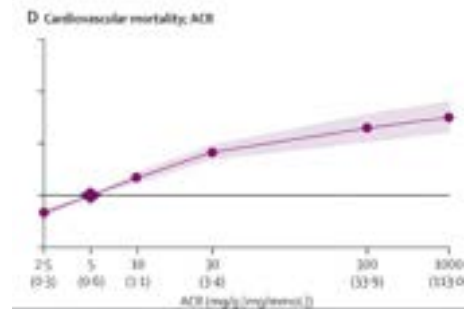
Proteinuria increases plasma phosphate by altering its tubular handling

S. de Seigneux, M. Courbebaisse, J. Rutkowski, A. Willhems Bals, M. Metzger, U. Hasler, D. Prié, B. Stengel, C. Wagner, P. Sherer, E. Feraille, P. Houillier and P.Y. Martin

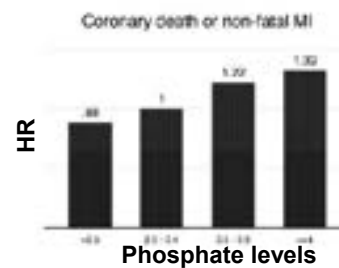
J Am Soc Nephrol. 2015 Jul;26(7):1608-18

Introduction

- Albuminuria is associated with cardiovascular mortality (*CKD consortium, Lancet, 2010*)

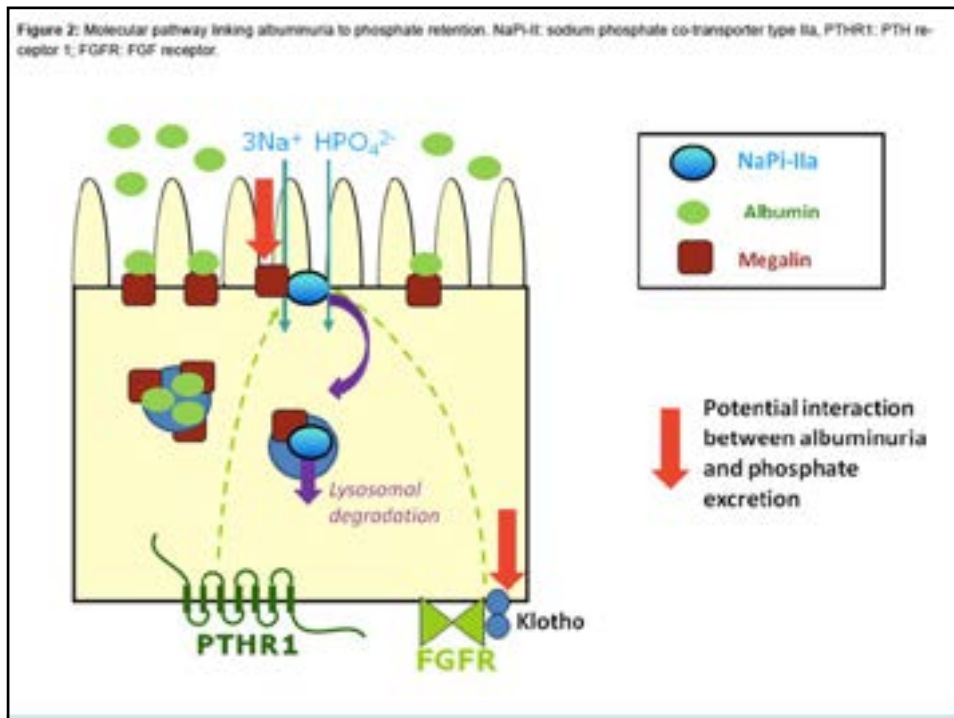


- Serum phosphate and FGF23 are associated with cardiovascular mortality (*Tonelli et al., circulation 2005*)



Association between albuminuria and altered phosphate renal handling

- FGF23 is higher in IgA nephropathy patients with albuminuria (*Lundberg et al, CJASN, 2012*)
- FGF23 is higher in children with glomerular disease (*Portale et al, CJASN, 2014*)
- Higher serum phosphate levels have been described in nephrotic children (*Feinstein et al, Pediat Nephrol, 2006*)
- Na-Pi IIa endocytosis is partially dependent on megalin (*Bachmann et al, JASN, 2010*)
- Albumin has a tubulotoxic effect on the proximal and distal nephron (*Dizin et al, AJP Renal 2013*)



Clinical part of the study

Hypothesis: Albuminuria is associated to elevated phosphate independently of GFR

• Methods

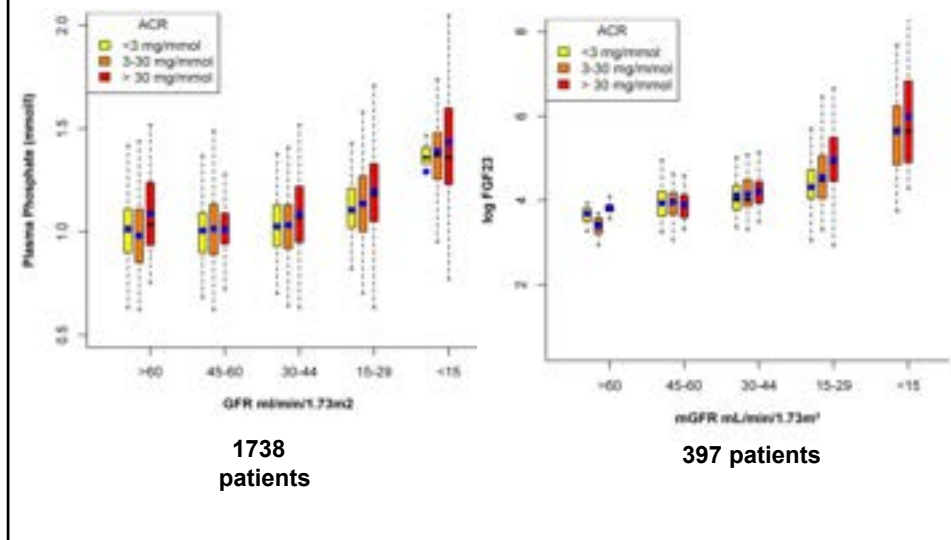
• Cross-sectional analysis of a cohort of 1835 CKD patients (Nephro Test cohort, Paris)

- CKD patients included since 2000
- Various stages of CKD
- All nephropathy types
- GFR measured in all patient by EDTA ^{51}Cr clearance

• Children with nephrotic syndrome and normal GFR

- Renal phosphate handling measurement made during nephrotic phase (NP) and after remission (R) in 8 children

Albuminuria is an independent predictor of high phosphate and FGF23 in CKD patients



Multivariate analysis of phosphatemia according to log-transformed albuminuria to creatinine ratio (ACR) stratified by mGFR levels

	mGFR < 45 ml/min/1.73m ²		mGFR \geq 45 ml/min/1.73m ²	
All patients	N=1092		N=646	
Model 0	0.0325 \pm 0.0036	p<0.0001	0.0061 \pm 0.0038	p=0.1
Model 1	0.0120 \pm 0.0035	p=0.001	0.0053 \pm 0.0035	p=0.1
Patients with FGF23	N=285		N=112	
Model 0	0.0317 \pm 0.0069	p<0.0001	-0.0051 \pm 0.0082	p=0.5
Model 1	0.0180 \pm 0.0068	p=0.01	-0.0058 \pm 0.0076	p=0.4
Model 2	0.0130 \pm 0.0059	p=0.03	-0.0060 \pm 0.0075	p=0.4

Estimated regression coefficient ($\beta \pm$ sd, p-value)

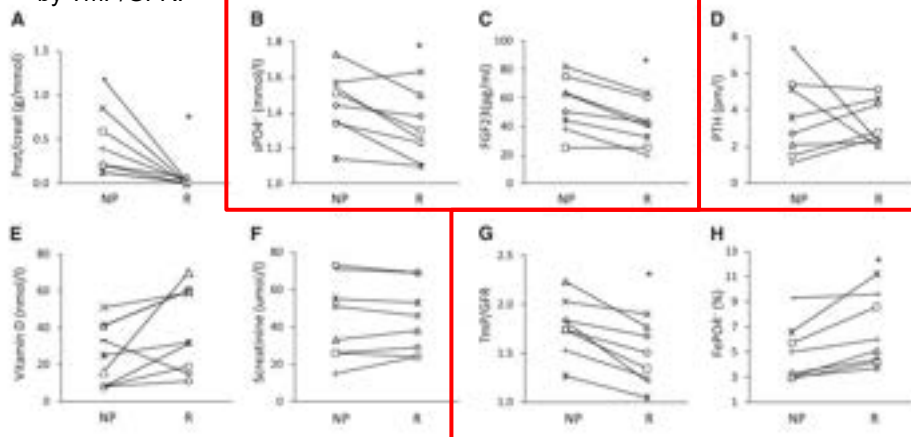
Model 0: crude model

Model 1: adjustments for gender, sub-Saharan origin, diabetes, age, body mass index, mGFR, mean blood pressure, log 1,25(OH)D, ferritin, **24 hours phosphaturia**, center, log PTH and 24-hr protein intake

Model 2: Model 1 + FGF-23

Nephrotic children display increased tubular phosphate reabsorption

Another model: 8 nephrotic children with unchanged creatinine level with higher phosphate despite high FGF23. increased tubular reabsorption assessed by TmP/GFR.



Similar treatments between NP and R
Paired T test in 8 children

Experimental part

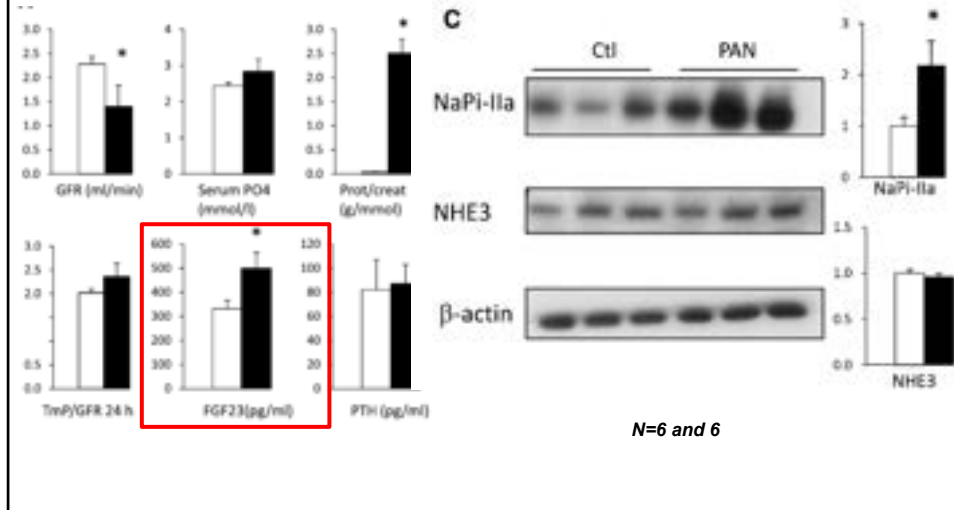
Hypothesis: Albuminuria interferes with tubular handling of phosphate

- *By altering Klotho expression (distal toxicity)*
- *Via a direct proximal tubular effect (megalin-dependent endocytosis or other)*

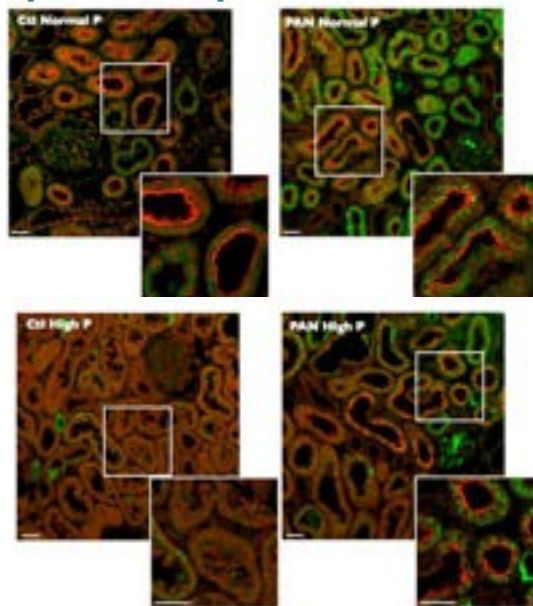
• Methods:

- Animal models of glomerular proteinuria
 - PAN-induced nephrotic syndrome at 15 days in rats
 - POD-ATTAC mice at 5-7 days (*Rutkowski, JASN, 2013*)
- Cultured proximal Opossum Kidney (OK) cells

NaPi-IIa expression is increased in PAN rats despite elevated plasma FGF23



NaPi-IIa retrieval and degradation are impaired in proteinuric rats



Conclusions

- Albuminuria is associated in CKD adults and nephrotic children with higher serum phosphate levels independently of GFR
- This phenomenon is due to altered tubular handling of phosphate
- Decreased Klotho expression and altered FGF23 signaling appear to play a role in this observation
- This may be a link between the presence of albuminuria and CV disease