

EIA URO - NÉPHROLOGIE

PHYSIOLOGIE 5

HOMÉOSTASIE DU PHOSPHORE

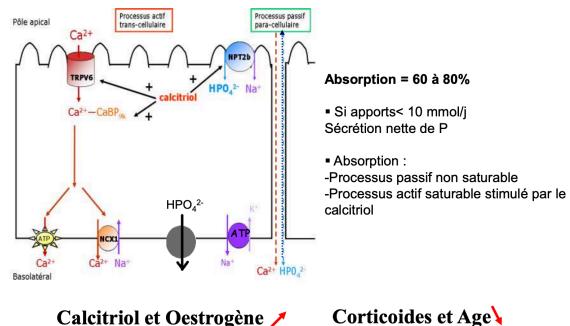
Généralités : compartiments de l'organisme

- **Contenu en phosphore de l'organisme** = 700g (23 000 mmol) dont 1% dans les volumes EC
- **Squelette** = 90% du phosphate sous forme de cristaux d'hydroxyapatite
- **Tissus mous** = 9% du phosphate restant
- **Concentration en phosphates dans les cellules** = 80 mmol/l dont 5 mmol de phosphates inorganiques
- **Phosphatémie** = 3,9 mmol/l
- **Grandeur régulée = forme inorganique** = 1 mmol/l environ → subit des variations importantes dans la journée de 0,77 à 1,45 mmol/l
- Ces variations reflètent des transferts entre **les compartiments IC et EC** (sous l'influence des apports d'hydrate de carbone et d'insuline qui induisent la formation IC de composés phosphorylés)
- pH = 7,4 → Rapport $\text{HPO}_4^- / \text{H}_2\text{PO}_4^{2-}$ est de 4/1 : **pKa = 6,8**
- Apport alimentaire usuel = **800 à 2000 mg/j** (laitages, viandes, œufs +++)
- **Absorption intestinale nette** = 65%
- **L'excrétion rénale de phosphate** est ajustée sur les entrées digestives à l'état stationnaire car le transfert quotidien entre l'os et le liquide EC est nul en dehors des périodes de croissance ou de ménopause.

Absorption intestinale du phosphore

- **Absorption nette intestinale de phosphore** = phosphate ingéré (45 mmol/j) – phosphate excrété dans les fèces (16 mmol/j)
- **Transport passif non saturable** : cette composante paracellulaire constitue la voie principale d'absorption digestive lorsque les apports sont normaux ou augmentés.
- **Transport actif saturable** : Le phosphate est transporté dans la lumière intestinale à travers la bordure en brosse des entérocytes de l'intestin grêle contre un gradient électrochimique. Ce transport saturable est couplé à **la réabsorption du Na⁺** : co-transport sodium-phosphate (NaPi IIb). Ce transport joue un rôle important lors d'apports réduits en phosphates → l'expression du co-transport et l'absorption digestive de PO_4 étant stimulés par le calcitriol et les œstrogènes.

Absorption digestive du phosphore

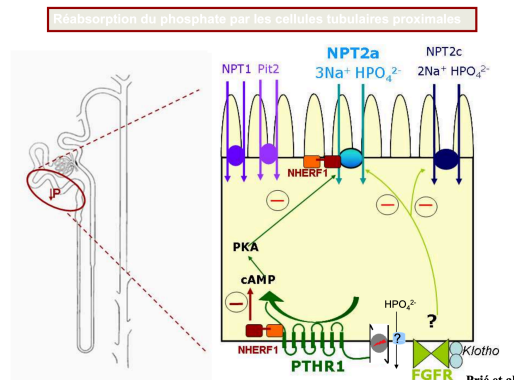


Comportements osseux du phosphore

- **Flux net osseux de phosphore sur 24H est nul** : flux entrant et sortant s'équilibrent autour de 7 mmol/j
- Ce transport est couplé au **Na⁺** et régulé par la concentration en **PO₄ EC** et un certain nombre d'hormones : PTH, PTHrp et IGF-1.

Comportement rénal du phosphore

- Charge filtrée de PO₄ : **180 mmol/j**
- Réabsorption dans le TCP : 80 à 90% du phosphate filtré
- **Co-transport NaPi IIa** localisé au niveau de la bordure en brosse du TCP est responsable de la réaB de PO₄ au niveau de ce segment (+ présence d'un autre co-transport NaPiIIc mais rôle moindre)
- La réabsorption de PO₄ est dépendant d'un gradient de concentration en Na⁺ transmembranaire
- NaPi IIa est un co-transport électrogénique (3 Na⁺ pour 1 PO₄²⁻)
- Le transport baso latéral du PO₄ se fait par d'autres transports (*balek le prof n'aborde pas ça dans le cours*)
- L'expression de NaPi IIa apicale est régulée par :



>>> Apports alimentaires

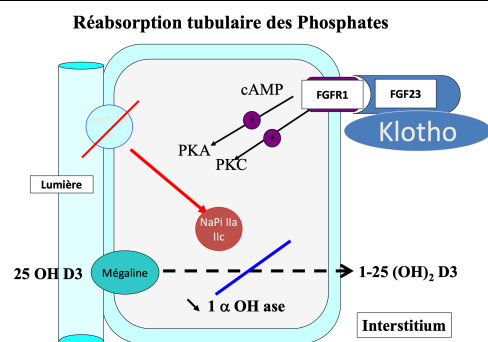
>>> Plusieurs hormones : FGF23, PTH, et calcitriol

Régulation de la phosphorémie : les apports alimentaires de phosphate

- **Élément majeur du contrôle** de la réaB tubulaire rénale de PO₄
- **Restriction alimentaire de PO₄** s'accompagne en quelques jours d'une disparition du PO₄ dans les urines (alors qu'on n'a une minime de la charge filtrée)
- Mécanisme de cette régulation est mal connu (rôle de FGF23 ?), mais agit sur le **co-transport NaPi IIa** qui est rapidement surexprimé en cas de restriction alimentaire en PO₄

Régulation de la phosphorémie : FGF23

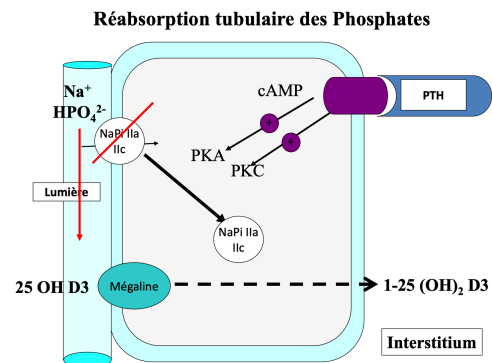
- Cette régulation a pour origine une réponse osseuse
- **FGF23 = principal facteur humoral assurant l'homéostasie du phosphore**
- Sécrétion et synthèse de FGF23 = par les ostéocytes en réponse à une élévation de la phosphatémie ou du calcitriol
- Ostéocytes = « phosphates sensor »



- **FGF23** se fixe sur son Rc (hétérodimère) situé dans **les reins et les parathyroïdes**
- **Dans les reins :** liaison au nv des cellules du TCP est responsable de **la fuite rénale de phosphate** (par diminution du nbr de Rc NaPi IIa) et **d'une diminution de la synthèse de calcitriol** (par inhibition directe de la 1α hydroxylase)
- **Dans les parathyroïdes :** **FGF23 module la synthèse de PTH** : la baisse de PTH aura pour effet attendu de diminuer l'excrétion urinaire de PO_4 mais induira également **une inhibition de synthèse de calcitriol** (qui intervient dans l'absorption intestinale du phosphore)

Régulation de la phosphorémie : PTH

- Cette hormone régulée par le calcium ionisé (provient des glandes parathyroïdiennes) a aussi une action sur l'expression **du co-transport NaPi IIa dans le TCP**
- L'administration aiguë de PTH entraîne directement **une augmentation de l'excrétion urinaire de phosphates** via **une diminution de l'expression membranaire apicale de NaPi IIa** (sans modif de la charge filtrée)
- La voie de signalisation IC fait intervenir à la fois PKA et PKC et a pour effet à la fois **une endocytose et une dégradation accrue de NaPi IIa**



Régulation de la phosphorémie : le calcitriol

- Le calcitriol contribue à une augmentation :

>>> De **l'absorption intestinale** (surexpression de NaPi IIb)
 >>> De **la réabsorption tubulaire de PO_4** (surexpression de NaPi IIa)

Régulation de la phosphorémie : autres déterminants

- *Modification de l'homéostasie par : insuline, IGF1, calcitonine...*
- *Certaines familles des phosphatonines ou intervenant dans l'homéostasie du PO_4 : diminution directement de l'expression rénale des cotransports NaPi ou modulation de la synthèse de FGF23*

NB : partie à comprendre

Hypophosphatémie

- Phosphatémie < 0,85 mmol/l

A) Hypophosphatémie d'origine extra rénale :

- Digestives
- Transfert

B) Hypophosphatémie d'origine rénale :

- Anomalie de la PTH
- Anomalie des phosphatonines
- Tubulopathie

NB : partie plus développée dans le poly (à comprendre)

Hyperphosphatémie

- Implique obligatoirement une diminution de la capacité d'excrétion rénale des phosphates
- 2 circonstances : IR chronique et hyperparathyroïdie

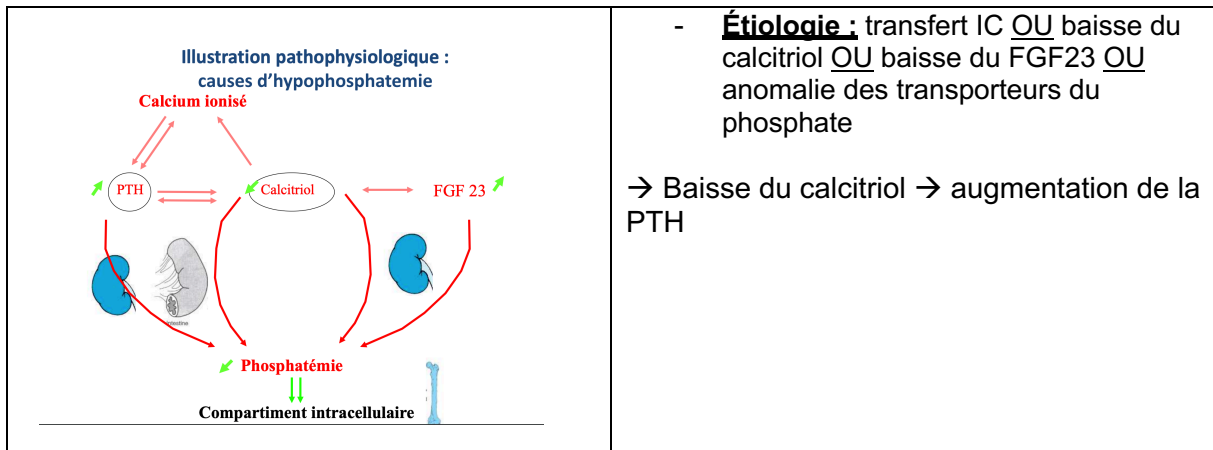
Bilan

Intégration des mécanismes de régulation du PO₄ Calcium ionisé PTH Calcitriol FGF23 +/- Intestin Os Phosphatémie Compartiment intracellulaire	- Une hypophosphatémie induira une stimulation de la 1α hydroxylase $\rightarrow$ augmentation du calcitriol $\rightarrow$ modification de l'équilibre de la calcémie $\rightarrow$ Calcium ionisé augmente $\rightarrow$ PTH baisse $\rightarrow$ calcitriol baisse On a alors un équilibre - Cette augmentation du calcitriol aura un effet sur la phosphatémie $\rightarrow$ aug absorption digestive des phosphates + effet déminéralisant sur l'os. L'aug de calcitriol stimule synthèse de FGF23 $\rightarrow$ diminution du calcitriol
---	---

Hyperphosphatémie

Illustration physiopathologique : hyperphosphatémie au cours de l'IRC (suite et fin) : Le rôle du FGF23... DFG $\rightarrow$ $\uparrow$ Pi $\uparrow$ FGF23 $\uparrow$ Sécrétion PTH $\downarrow$ 1,25 OH₂ D₃ $\downarrow$ Ca²⁺ $\downarrow$ Absorption intestinale Ca $\downarrow$ Absorption intestinale Pi $\downarrow$ réabsorption rénale Pi Normalisation de Pi (+/-)	$\rightarrow$ IR $\rightarrow$ diminution du DFG $\rightarrow$ augmentation du FGF23 + phosphatémie qui augmente $\rightarrow$ Aug de FGF23 $\rightarrow$ diminution de la réaB Pi $\rightarrow$ normalisation $\rightarrow$ Aug de FGF23 $\rightarrow$ diminution de calcitriol $\rightarrow$ contre régulation $\rightarrow$ augmentation PTH $\rightarrow$ majeure fuite rénale
---	--

Hypophosphatémie



Interprétation de l'ionogramme urinaire

Interprétation du ionogramme urinaire

- **Diurèse des 24 heures est complète si**
 - U Créat = 150 – 200 $\mu\text{mol/kg/j}$ (M)
 - U Créat = 100 – 150 $\mu\text{mol/kg/j}$ (F)
- **Evaluation des apports en sodium (en g/j):**
 - U Na (mmol/j) / 17
- **Evaluation des apports en protéines animales (en g/j) :**
 - U Urée (mmol/j) x 0,21
- **Valeurs « normales » du Ca et du PO₄ :**
 - U NH₄ < 60 mmol/j
 - U Ca < 6-7 mmol/j
 - U PO₄ < 40-60 mmol/j
- **Evaluation des apports en osmoles :**
 - $\text{Uosm} = 2 \times (\text{UNa} + \text{UK}) + \text{Uurée}$

H₂O < 3 l/j

Cible < 8-9 g/j

Cible < 1,2 g/kg/j

Cible < 900 mosm/j