Published in final edited form as:

Arch Pediatr. 2011 June ; 18(6): 686–695. doi:10.1016/j.arcped.2011.03.004.

FGF23 and Klotho: the new cornerstones of phosphate/calcium metabolism

Justine Bacchetta^{1,2,3,4}, Pierre Cochat^{1,2}, and Isidro B Salusky⁴

¹Centre de Référence des Maladies Rénales Rares, Hôpital Femme Mère Enfant, Bron

²Université de Lyon, France

³INSERM 831, Lyon, France

⁴Division of Pediatric Nephrology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, USA

Abstract

Since its first description as a phosphaturic agent in the early 2000's, the Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) has rapidly become the third key player of phosphate/calcium metabolism with the two 'old' PTH and vitamin D. FGF23 is a protein synthesized by osteocytes that acts mainly as a phosphaturic factor and a suppressor of 1 α hydroxylase activity in the kidney. It inhibits the expression of type IIa and IIc sodium-phosphate cotransporters on the apical membrane of proximal tubular cells, thus leading to an inhibition of phosphate reabsorption. Moreover, it also inhibits the 1 α hydroxylase activity. These two renal pathways account together for the hypophosphatemic effect of FGF23, but FGF23 has also been recently described as an inhibiting factor for PTH synthesis. Its exact role in bone remains to be defined.

A transmembrane protein, Klotho, is an essential cofactor for FGF23 biological activity, but it can also act by itself for calcium and PTH regulation.

This paper gives an overview of these recent data of phosphate/calcium physiology, as well as a description of clinical conditions associated with FGF23 deregulation (genetic diseases and chronic kidney disease). As a conclusion, future therapeutic consequences of the FGF23/Klotho axis are discussed.

Keywords

calcium; FGF23; Klotho; phosphorus; PTH; vitamin D

1. Introduction

Depuis sa découverte au début des années 2000 comme étant une 'phosphatonine' ou un agent phosphaturiant, le *Fibroblast Growth Factor* 23 (FGF23) s'est rapidement imposé comme le troisième acteur majeur du métabolisme phosphocalcique avec la vitamine D et la

*Auteur correspondant: Justine Bacchetta, Centre de Référence des Maladies Rénales Rares, Service de Néphrologie et Rhumatologie Pédiatriques, Hôpital Femme Mère Enfant, Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex, France, justine.bacchetta@chu-lyon.fr/j.bacchetta@laposte.net, Tel: +33 4 72 11 93 38, Fax: +33 4 27 85 67 68.

Conflits d'intérêt: aucun.

PTH, au centre de l'axe os/rein. En effet, s'il a été initialement décrit comme la phosphatonine impliquée plus ou moins directement dans la plupart des rachitismes hypophosphatémiques (mutation activatrice du FGF23 lui-même, mutations inhibitrices ou activatrices de ses différents facteurs régulateurs), ses implications en pathologie ont rapidement dépassé le cadre de cette pathologie orpheline atteignant un enfant sur 20 000 (1).

Le FGF23 est une hormone synthétisée par les ostéocytes, avec deux actions principales au niveau de la cellule tubulaire proximale rénale: inhibition de la 1 alpha hydroxylase et inhibition de l'expression membranaire apicale des cotransporteurs sodium/phosphore Npt2a/Npt2c, ce qui entraîne une diminution de la 1-25 OH₂ vitamine D₃ et une diminution de la réabsorption tubulaire des phosphates. Le FGF23 agit également au niveau de la parathyroïde (inhibition de la synthèse de parathormone) et au niveau de l'os. La protéine transmembranaire Klotho, qui existe également sous forme soluble, est le co-facteur essentiel pour l'activité biologique du FGF23, mais elle peut aussi réguler par elle-même la calcémie et la PTH (2).

Cette mise au point propose une revue de ces nouvelles données de physiologie phosphocalcique, des pathologies associées à la dérégulation de la voie du FGF23 (pathologies génétiques et maladie rénale chronique), avant de conclure sur les implications thérapeutiques futures du binôme FGF23/Klotho.

2. Le FGF23: propriétés biochimiques et structurales

Le FGF23 (gène situé en12p13) est une protéine de 251 acides aminés (30 kDa) appartenant à la famille des FGFs (*Fibroblast Growth Factors*), dans le sous-groupe des FGFs dits 'endocrines' (FGF 19 et assimilés) (3). Il partage avec tous les FGFs une séquence hautement conservée sur les premiers acides aminés; en revanche, il possède une structure C-terminale unique (4). Par ailleurs, ses propriétés conformationnelles différentes des autres FGFs (pont disulfide et structure β plissée notamment) expliquent son mode d'action unique, systémique, alors que les autres membres de la famille des FGFs (à l'exception des FGFs endocrines) ont une action locale (3, 4).

Le FGF23 peut circuler sous forme active ou inactive: son clivage au niveau de l'acide aminé 180 (séquence RXXR) permet d'obtenir la forme inactive.

3. Rappel: la réabsorption du phosphore en physiologie

Le phosphore a un rôle fondamental dans le développement squelettique, la minéralisation osseuse, la composition des membranes, la structure nucléotidique, le maintien du pH plasmatique et la signalisation cellulaire. L'homéostasie du phosphore est le résultat d'un équilibre subtil entre absorption intestinale, métabolisme osseux (dépôts lors des phases d'apposition osseuse et relargage dans la circulation systémique lors des phases de résorption osseuse) et élimination urinaire. Le rein joue ainsi un rôle essentiel dans sa régulation, principalement par trois hormones (PTH, 1-25 OH₂ vitamine D₃ et FGF23), mais de nombreux autres facteurs sont impliqués (tableau 1) (5). Le FGF23 et la PTH inhibent la réabsorption tubulaire de phosphore alors que la vitamine D a un effet hyperphosphatémiant

direct (stimulation de l'absorption intestinale) et indirect (inhibition de la synthèse de PTH) (6).

Au niveau moléculaire, trois familles de cotransporteurs sodium/phosphore ont été identifiées: la famille SLC17, la famille SLC20 et la famille SLC34. Chez l'homme, c'est la famille SLC34 qui semble jouer le rôle le plus important, avec l'expression de SLC34A1 (ou Npt2a, ou NaPi-IIa) et de SLC34A3 (Npt2c) au niveau de la bordure en brosse de la cellule du tubule proximal, et de SLC34A2 (Npt2b) au niveau de la cellule intestinale. Npt2a, qui permet la réabsorption tubulaire du phosphore, est probablement le cotransporteur le plus important, avec une régulation de son expression par les apports alimentaires, la PTH, les phosphatonines (et notamment FGF23, MEPE et sFRP4), les estrogènes et la dopamine (7). Il a été récemment démontré que l'expression de Npt2a à la membrane apicale, ainsi que sa stabilisation, étaient assurées par la protéine NHERF1 (*Sodium Hydrogen Exchanger Regulatory Factor 1*) (8, 9).

La famille SLC17 n'a pour l'instant pas fait preuve de son implication en physiologie humaine; dans la famille SLC20, le SLC20A2 (Pit2), cotransporteur également exprimé au niveau de la membrane apicale de la cellule tubulaire proximale, serait responsable de 2 à 3 % de la réabsorption tubulaire de phosphore (7).

4. Le FGF23 est synthétisé par l'ostéocyte et régule la phosphatémie en agissant au niveau du rein, de la parathyroïde et de l'os

Le FGF23 est synthétisé par les ostéocytes et dans une moindre mesure par les ostéoblastes et les odontoblastes, avec trois actions principales au niveau de la cellule tubulaire proximale rénale: inhibition de la 1 α hydroxylase, stimulation de la synthèse de la 24 hydroxylase et inhibition de l'expression membranaire apicale des cotransporteurs Npt2a/Npt2c, ce qui entraîne à la fois une diminution de la 1-25 OH₂ vitamine D₃ et une diminution de la réabsorption tubulaire des phosphates (2). Le FGF23 agit également au niveau de la parathyroïde, avec deux actions principales: inhibition de la synthèse de parathormone et stimulation locale de la 1 α hydroxylase, ce qui augmente localement la 1-25 OH₂ vitamine D₃ et pourrait donc accentuer localement l'effet inhibiteur sur la synthèse de PTH (10, 11).

En revanche, le rôle exact du FGF23 au niveau de l'os reste à déterminer puisque les données issues de la recherche fondamentale et de la recherche clinique peuvent sembler contradictoires (12). Le FGF23 *in vitro* semble en effet inhiber la différenciation ostéoblastique et la minéralisation (13), alors que chez 49 enfants en dialyse péritonéale, il a été bien montré une association positive entre concentrations sériques de FGF23 et meilleurs indices de minéralisation sur la biopsie osseuse (14). Si au départ la théorie principale était que l'os régulait le métabolisme rénal du phosphore (15), en revanche en 2010, il semble plus que la communication entre os et rein se fasse dans les deux sens, avec une augmentation très précoce de l'expression du FGF23 par les ostéocytes des patients insuffisants rénaux par exemple, avant même que la phosphatémie ne soit modifiée (16).

De nombreux facteurs sont impliqués dans la régulation de la synthèse du FGF23, notamment la calcémie et la phosphatémie. Il existe également un rétrocontrôle positif de la 1-25 OH₂ vitamine D₃ et de la PTH sur le FGF23. Tous ces mécanismes sont résumés sur la Figure 1.

5. Modèles animaux et FGF23

Les souris chez lesquelles l'expression de FGF23 est supprimée ont une espérance de vie diminuée, en association à un retard de croissance, une atrophie cutanée, une réduction de la densité minérale osseuse et des calcifications ectopiques (17). Les anomalies biologiques associées sont une hyperphosphatémie, une hypercalcémie et une augmentation des concentrations sériques de 1,25 OH₂ vitamine D₃ (17). Ces souris présentent également une augmentation de la sensibilité à l'insuline, avec une tendance aux hypoglycémies (18). Chez ces animaux, un régime pauvre en phosphore permet de corriger l'hyperphosphatémie (mais pas la calcémie ni la 1,25 OH₂ vitamine D₃), tout en diminuant les calcifications vasculaires et en améliorant le phénotype; en revanche, un régime pauvre en vitamine D corrige la calcémie et la 1,25 OH₂ vitamine D₃ (mais pas la phosphatémie), tout en améliorant l'espérance de vie (19).

A l'inverse, les souris sur-exprimant le FGF23 se présentent avec un tableau de rachitisme hypophosphatémique, avec hypophosphatémie, hyperphosphaturie, hyperparathyroïdie, et calcémie, 1,25 OH₂ vitamine D₃ et fonction rénale normales (20). Chez ces souris, l'expression de certains des régulateurs de la réabsorption tubulaire du phosphore est modifiée, avec une diminution de l'expression de Npt2a et Klotho notamment (20).

6. Le rôle essentiel de Klotho dans la physiologie du FGF23

La physiologie du FGF23 commence donc tout juste à être élucidée et ajoute beaucoup de complexité dans la compréhension du métabolisme phosphocalcique. Néanmoins, dans cette cascade, le tableau ne saurait être complet sans parler de Klotho. En effet, cette protéine transmembranaire (existant également sous forme soluble) est un co-facteur essentiel pour l'activité biologique du FGF23, mais elle peut aussi réguler par elle-même la calcémie et la PTH (2).

Les souris chez lesquelles l'expression de Klotho est supprimée ont une espérance de vie diminuée, en association à une atrophie cutanée, une réduction de la densité minérale osseuse, des calcifications ectopiques et une infertilité. Les anomalies biologiques associées sont une augmentation de la réabsorption tubulaire de phosphore avec hyperphosphatémie, une hypercalcémie et une augmentation des concentrations sériques de 1,25 OH₂ vitamine D₃. Un régime pauvre en vitamine D permet sinon de corriger, du moins d'améliorer le phénotype (21). A l'inverse, les souris sur-exprimant Klotho voient leur espérance de vie augmenter (22). Les passionnés de mythologie comprendront donc facilement l'allusion aux Parques /Moirs gréco-romaines, avec les trois divinités mineures Lachésis, Clotho et Atropos, la répartitrice, la fileuse et l'implacable, qui travaillaient sur le fil de la vie, en l'enroulant, le filant et le coupant respectivement.

Le constat que les souris *knock-out* pour FGF23 avaient un phénotype similaire aux souris *knock-out* pour Klotho a permis de supposer qu'il existait une relation fonctionnelle entre FGF23 et Klotho et ainsi de faire le lien entre ces deux protéines (23). En fait, Klotho est une protéine transmembranaire de 1014 acides aminés (130 kDa) exprimée essentiellement dans le rein et la parathyroïde, codée par un gène jouant un rôle protecteur dans le vieillissement cellulaire, avec une queue intracellulaire très courte et un domaine extra-cellulaire large (24).

La forme membranaire de Klotho forme un trimère avec le FGF23 et son récepteur spécifique (et notamment le FGF-R1c) (25), et augmente ainsi la capacité du FGF23 d'induire la phosphorylation de son récepteur et de déclencher la transduction d'un signal d'aval kinase-dépendant. L'association FGF23 / FGF-R / Klotho est stabilisée par l'héparine, ce qui a été utilisé dans les cultures cellulaires mais qui pour l'instant n'a pas fait preuve de sa pertinence en physiologie humaine.

En plus d'être un potentialisateur nécessaire de l'interaction du FGF23 avec son récepteur, Klotho, par sa forme soluble, peut agir comme une enzyme, avec un rôle propre dans la régulation de la calcémie et de la PTH. En effet, en modifiant les chaînes extracellulaires du canal calcium TRPV5 (*Transient Receptor Potential Vanilloid cation channel*) au niveau du tubule distal (activité de type β -glucuronidase), Klotho va empêcher l'internalisation et l'inactivation de cette glycoprotéine de surface, permettant ainsi une augmentation de la réabsorption tubulaire de calcium (26). Au niveau de la parathyroïde, en situation de diminution du calcium extra-cellulaire, l'expression de Klotho augmente, ce qui induit une augmentation de l'activité de la pompe Na-K-ATPase et ainsi une augmentation de la sécrétion de PTH, avec l'objectif de restaurer une calcémie correcte (24). Indépendamment de son rôle direct et indirect dans l'homéostasie phosphocalcique, la forme soluble de Klotho régule aussi d'autres canaux ioniques: par exemple, elle agit sur le canal potassique ROMK1 (*Renal Outer Medullary Potassium channel*) de la même manière que sur TRPV5, inhibant son internalisation et de ce fait stimulant la sécrétion urinaire de potassium (22). Fischer et al. ont par ailleurs récemment décrit une déplétion du volume extracellulaire associée à un hyperaldostérionisme chez les souris déficientes en Klotho, mais les mécanismes moléculaires sous-jacents restent à déterminer (27). Par ailleurs, Klotho aurait également un rôle dans la régulation de l'axe IGF1/insuline et de la voie Wnt (22), avec des propriétés anti-apoptotiques (28).

Enfin, du fait d'une expression de Klotho dans d'autres tissus que le rein et la parathyroïde, et notamment au niveau du plexus choroïde, du placenta et des organes endocrines (testicules, ovaires, pancréas), il est probable que dans l'avenir d'autres rôles en physiologie seront décrits pour Klotho et son binôme FGF23/Klotho (22).

7. Méthodes de mesure et références pédiatriques pour FGF23 et Klotho

Comme le FGF23 peut circuler sous forme active ou inactive après son clivage au niveau de l'acide aminé 180, en pratique, deux différents types de dosage de FGF23 sont disponibles, comme résumé sur la Figure 2: 1/ la forme active intacte de 32,5 kDa, dont le dosage spécifique peut être réalisé par technique ELISA, avec deux anticorps spécifiques de deux

séquences peptidiques, un situé sur la portion C-terminale et l'autre situé sur le fragment actif, et 2/ la forme intacte et les fragments C terminaux, dont le dosage peut être réalisé par technique ELISA grâce à deux anticorps spécifiques de deux séquences peptidiques situées toutes les deux sur la portion C-terminale (29). Pour le dosage des formes C-terminales, un kit de deuxième génération a été introduit récemment sur le marché. Les premières données pédiatriques sur le FGF23 ont été publiées en 2003, avec 26 enfants (âge moyen 11 ± 6 ans): avec le dosage C-terminal, les valeurs de référence proposées étaient de 69 ± 36 IU/mL (30). Néanmoins, l'absence d'évaluation de la fonction rénale chez ces enfants représentait une forte limitation à cette étude, puisque le FGF23 augmente au fur et à mesure que la fonction rénale diminue.

Depuis cette étude initiale, une étude lyonnaise a prospectivement évalué le FGF23 et les autres déterminants du métabolisme phosphocalcique dans une cohorte de 227 enfants vus en néphrologie pédiatrique pour réalisation d'une exploration fonctionnelle rénale (Etude INU23). Les deux types de dosage de première génération (intact et C-terminal) ont pu être réalisés: en dépit d'une dispersion importante, le FGF23 ne semblait pas varier en fonction du sexe alors qu'il augmentait avec l'âge. De plus, l'indice de masse corporelle, un traitement par glucocorticoïdes et un antécédent de transplantation d'organe solide modifiaient ses concentrations sériques. Le tableau 2 propose des valeurs de FGF23 avec les deux types de dosage en fonction de l'âge chez l'enfant avec fonction rénale normale (29). Dans l'étude INU23, il existait par ailleurs une corrélation positive significative entre les deux types de dosage ($r = 0.256$, $p < 0.001$), mais la dispersion des points était importante. Dans la littérature, le kit dosant le FGF23 intact (Kainos®) semble avoir une meilleure sensibilité pour prédire la présence d'une ostéomalacie paranéoplasique que le kit du FGF23 C-terminal (Immutopics®) (31). Néanmoins, le dosage du FGF23 est loin d'être un dosage de routine dans tous les CHU et s'il est disponible, il s'agit du kit Immutopics® (prix du kit: environ 27 euros par patient).

De plus, s'il existe des valeurs de référence pédiatriques pour les kits de première génération (intact et C-terminal), en revanche, à l'heure actuelle, il n'y a pas de données pédiatriques sur les kits de seconde génération.

Des données préliminaires sur le FGF23 chez les jeunes enfants ont également été publiées, lors de la description d'une augmentation persistante du FGF23 sérique chez une enfant de 17 mois avec une chondrodysplasie de Jansen. Dans cette étude, les résultats de la patiente étaient comparés aux valeurs de 5 contrôles âgés de 10 à 18 mois: les valeurs (moyenne $\pm$ SD, minimum-maximum) pour le FGF23 C-terminal et le FGF23 intact étaient ainsi de 104 ± 36 ($66-170$) IU/mL et 30 ± 10 ($21-41$) pg/mL, respectivement (32). De plus, une étude sur le FGF23 chez 22 nouveaux-nés à terme a été récemment publiée (prélèvement au cordon et au cinquième jour), montrant des concentrations de FGF23 très basses au cordon (avec de nombreux fragments de FGF23) expliquant ainsi la baisse du ratio FGF23 intact / FGF23 C-terminal. Une augmentation rapide des valeurs sériques était ensuite notée. Au cinquième jour, les valeurs (moyenne $\pm$ SD) pour le FGF23 C-terminal et le FGF23 intact étaient de 81 ± 28 IU/mL et 21.8 ± 17.6 pg/mL, respectivement (33).

Trois études s'accordent sur l'absence de variabilité nyctémérale pour le FGF23 (29, 30, 34), ce qui n'est pas le cas pour Klotho: Klotho suivrait un rythme nyctéméral, avec un nadir vers minuit et un maximum en début de matinée (34). En effet, très récemment, deux équipes, l'une américaine et l'autre japonaise, ont publié la faisabilité du dosage sérique de la forme soluble de Klotho par une technique ELISA (34, 35). Klotho semble diminuer avec l'âge (34, 35); dans une cohorte de 39 enfants asiatiques (âge 7 ± 5 ans; créatinine sérique 32 ± 11 $\mu\text{mol/L}$), la forme soluble de α Klotho était de 952 ± 282 pg/mL (significativement plus élevée que chez les adultes), avec un FGF23 intact à 24 ± 12 pg/mL. De plus, il existait une corrélation positive entre Klotho et phosphatémie, alors que l'association était inverse entre Klotho et FGF23, Klotho et créatinine sérique, et Klotho et âge (35). Ces résultats sont probablement à nuancer, puisque c'est la forme membranaire et non la forme soluble de Klotho qui exerce un effet biologique d'une part et que le dosage de Klotho ne correspond pour l'instant qu'à une technique de recherche d'autre part.

8. FGF23 et pathologies

Depuis sa description, la dérégulation du FGF23 (FGF23 en lui-même, facteurs régulateurs d'amont, ou facteurs effecteurs d'aval) a permis d'expliquer la physiopathologie de nombreuses pathologies, comme résumé dans le Tableau 3 (1, 36–38).

A. Augmentation du FGF23

Des pathologies avec des taux sériques anormalement élevés de FGF23, entraînant une hypophosphatémie, ont progressivement été mises en évidence, et notamment:

- **le rachitisme hypophosphatémique:** c'est une pathologie héréditaire très hétérogène d'un point de vue génétique, se caractérisant par des déformations osseuses des membres inférieurs et un retard de croissance apparaissant à l'âge de la marche, associés à des anomalies dentaires et des signes biologiques caractéristiques (hypophosphatémie, hyperphosphaturie, concentration sérique de vitamine D anormalement normale, PTH normale) (39). Plusieurs formes de rachitisme hypophosphatémique ont été décrites: le rachitisme hypophosphatémique lié à l'X (XLH) est lié à une mutation inhibitrice du gène PHEX, situé en Xp22.1; le rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant (ADHR) est lié à une mutation activatrice du gène FGF23. Le rachitisme hypophosphatémique avec hypercalciurie (HHRH) associe une perte phosphorée urinaire importante, une hypercalciurie et des anomalies osseuses; le rachitisme hypophosphatémique autosomique récessif est lié à une mutation de DMP 1; enfin, l'opsismodysplasie associée à un rachitisme hypophosphatémique correspond à une spondylochondrodysplasie avec retard de maturation osseuse et rachitisme hypophosphatémique.
- **la dysplasie fibreuse osseuse** de Mac Cune Albright, associant une pigmentation cutanée, une dysplasie fibreuse osseuse et des anomalies endocrinologiques. Il existe une augmentation de l'expression de FGF23, entraînant un diabète phosphaté classiquement associé à cette pathologie.

- **les tumeurs osseuses productrices de FGF23**, ou TIO (*tumor-induced osteomalacia*): plutôt rencontrées chez l'adulte et chez l'adolescent, certains cas ont été néanmoins rapportés en pédiatrie (40). Il s'agit de tumeurs mésenchymateuses, la plupart du temps bénignes, en général situées au niveau du squelette appendiculaire (53 % dans l'os, 45 % dans les tissus mous), qui sécrètent du FGF23 (ou parfois d'autres phosphatonines, par exemple SFRP4, MEPE ou FGF7) en excès (41). Les patients se présentent avec un tableau d'ostéomalacie, avec des douleurs osseuses (et parfois des fractures) et une faiblesse musculaire; le retard diagnostique est fréquent. Le tableau biologique est celui d'un rachitisme hypophosphatémique mais une phosphatémie normale plusieurs années avant le début des symptômes est un argument fort pour une TIO plutôt qu'une maladie génétique. Une recherche intensive et approfondie de la TIO est nécessaire (scanner, IRM, scintigraphie osseuse au Tc^{99m}, scintigraphie à l'octréotide, voire PET-Scan au F18-fluorodeoxyglucose), puisque la rémission de l'hypophosphatémie est complète et rapide après l'ablation chirurgicale de la tumeur (41).

B. Diminution du FGF23

A l'inverse, des pathologies avec hyperphosphatémie et diminution des taux sériques de FGF23 ont été décrites:

- la calcinose familiale tumorale, caractérisée par des calcifications ectopiques (périarticulaires, viscérales et vasculaires), des anomalies dentaires et une hyperostose au niveau clinique, et une hyperphosphatémie et une hypoparathyroïdie au niveau biologique. La transmission peut être autosomique récessive ou dominante, et les patients présentent les premiers symptômes au cours de la deuxième dizaine de vie. Des mutations du FGF23, de Klotho et d'une enzyme responsable du métabolisme du FGF23 dans l'appareil de Golgi (GALNT3) ont été décrites (42); d'autres formes sans hyperphosphatémie ont également été rapportées (43).

C. FGF23 et maladie rénale chronique

Alors qu'il a longtemps été utilisé pour expliquer partiellement la dérégulation du métabolisme phosphocalcique au cours de la maladie rénale chronique (MRC), l'axe vitamine D/PTH n'est pas suffisant pour expliquer l'ensemble des anomalies phosphocalciques observées.

En clinique, les patients atteints de MRC se présentent avec un phénotype similaire à celui des souris déficientes en Klotho ou en FGF23, avec une hyperphosphatémie, des calcifications ectopiques, des calcifications vasculaires, un hypogonadisme et une espérance de vie diminuée.

Cependant, la MRC est associée à une augmentation du FGF23, qui s'accumule lorsque le débit de filtration glomérulaire diminue, et ce dès les stades très précoces de la MRC, avant même que la phosphatémie ne commence à augmenter (29, 44). Dans cette situation, l'augmentation du FGF23 augmente la sécrétion urinaire de phosphore (ce qui contribue à

freiner l'apparition de l'hyperphosphatémie) et diminue la 1-25 OH₂ vitamine D₃ (ce qui en revanche favorise l'apparition d'une hyperparathyroïdie secondaire) (45). Cette augmentation du FGF23 peut s'expliquer par différents facteurs, comme par exemple une diminution de la clairance du FGF23, un mécanisme compensateur pour excréter l'excès de phosphore, une réponse aux traitements par les analogues de la vitamine D et/ou un mécanisme compensateur à la diminution de synthèse de Klotho par les cellules tubulaires rénales. La description d'une augmentation très précoce du FGF23 sérique et de l'expression ostéocytaire du FGF23 au cours de la MRC avant même que l'hyperphosphatémie n'apparaisse reste en 2010 inexpliquée, mais peut donc faire discuter la part respective d'une diminution de clairance rénale du FGF23 et d'une augmentation de production dans cette dérégulation (45).

Quoi qu'il en soit, même si certains auteurs ont rapporté une accumulation des fragments C-terminaux lors de la MRC (46), le FGF23 en excès en situation de MRC semble biologiquement actif (47). Une situation de résistance au FGF23 va progressivement s'installer au niveau des cellules parathyroïdiennes, avec une diminution de l'expression de Klotho et de FGF-R1 à la fois chez les patients et dans les modèles animaux de MRC (48, 49). Cette résistance parathyroïdienne au FGF23 et la diminution de la 1-25 OH₂ vitamine D₃ peuvent expliquer, au moins partiellement, l'apparition de l'hyperparathyroïdie secondaire. Chez les patients dialysés, les concentrations sériques de FGF23 peuvent atteindre facilement 1000 à 5000 fois les concentrations normales.

Des concentrations sériques élevées de FGF23 chez les patients atteints de MRC sont des facteurs de mauvais pronostic d'aggravation de la MRC, de résistance aux traitements de l'hyperparathyroïdie, d'hypertrophie ventriculaire gauche, de calcifications vasculaires et de mortalité notamment (50–54).

Le FGF23 apparaît donc comme un élément important dans l'excès de mortalité des patients atteints de MRC, sans qu'on sache encore exactement s'il n'est qu'un 'biomarqueur' ou s'il a une toxicité propre (55).

9. Conclusion et perspectives

La description d'un axe de régulation 'os/rein' centré par le couple fonctionnel FGF23/Klotho a donc récemment entraîné une véritable révolution conceptuelle dans la compréhension de l'homéostasie phosphocalcique. Si de nombreuses pathologies ont ainsi pu être mieux caractérisées à la fois sur le plan génétique et sur le plan physiopathologique, il est probable que les conséquences pratiques les plus importantes au quotidien seront visibles chez les patients atteints de MRC. Comme le FGF23 est un facteur pronostique péjoratif chez ces patients, sans qu'une toxicité directe ne puisse encore être formellement démontrée, des stratégies visant à diminuer le FGF23 pourraient représenter une option thérapeutique d'avenir en néphrologie. Comme les patients avec MRC ont un phénotype proche des souris *knock-out* pour Klotho, une autre option pourrait également être d'administrer du Klotho recombinant chez ces patients, en partant du principe que cela pourrait restaurer une concentration 'efficace' de FGF23 et ainsi mieux contrôler l'hyperphosphatémie et l'hyperparathyroïdie. De plus, le FGF23 pourrait aussi représenter

un nouveau biomarqueur permettant d'adapter les traitements à visée phosphocalcique et osseuse en situation de MRC, puisqu'un essai thérapeutique réalisé chez des adultes avec MRC peu évoluée a démontré qu'un traitement précoce par un chélateur du phosphore (sevelamer) permettait de diminuer les concentrations sériques de FGF23 (56).

Dans la population pédiatrique, indépendamment de la problématique spécifique liée à l'insuffisance rénale, des anticorps dirigés contre le FGF23 pourraient permettre de prendre en charge plus efficacement les rachitismes hypophosphatémiques, en limitant les traitements symptomatiques actuellement utilisés (c'est-à-dire supplémentation phosphatée et dérivés actifs de la vitamine D), encore trop souvent pourvoyeurs des deux complications iatrogènes de cette pathologie (néphrocalcinose et hyperparathyroïdie secondaire) (39). Des résultats préliminaires encourageants dans les modèles animaux de souris avec rachitisme hypophosphatémique par mutation de *PheX* (souris Hyp) ont d'ailleurs été récemment publiés (57).

En conclusion, en 2011, le FGF23 et Klotho ont ouvert la voie à des hypothèses passionnantes et ont permis de beaucoup mieux appréhender le métabolisme phosphocalcique dans son ensemble; cependant, la route est encore longue avant de comprendre toutes les subtilités de ces boucles de régulation très complexes et ainsi de déboucher sur des options thérapeutiques utilisables au quotidien.

Acknowledgments

Justine Bacchetta a reçu une bourse de l'Académie Française (Jean Walter Zellidja 2009), une bourse de la Réunion Pédiatrique de la Région Rhône Alpes (RPRRA 2009), une bourse de la Société Française de Pédiatrie (Evian 2010) et une bourse de la *Philippe Foundation* (2010), pour son projet de recherche sur le métabolisme phosphocalcique chez l'enfant atteint de maladie rénale chronique (interface vitamine D / macrophage en dialyse péritonéale).

Références

1. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet.* 2000 Nov;26:345–8. [PubMed: 11062477]
2. Razzaque MS. FGF23-mediated regulation of systemic phosphate homeostasis: is Klotho an essential player? *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009; 296(3):F470–6. [PubMed: 19019915]
3. Fukumoto S, Yamashita T. FGF23 is a hormone-regulating phosphate metabolism--unique biological characteristics of FGF23. *Bone.* 2007; 40:1190–5. [PubMed: 17276744]
4. Yamashita T. Structural and biochemical properties of fibroblast growth factor 23. *Ther Apher Dial.* 2005; 9:313–8. [PubMed: 16076373]
5. Salles JP. Genetics of hypophosphosphatemia. *Arch Pediatr.* 2006; 13:522–4. [PubMed: 16697626]
6. Bacchetta J, Ranchin B, Dubourg L, et al. Vitamine D: un acteur majeur en santé ? *Arch Pediatr.* 2010; 17:1687–95. [PubMed: 20951011]
7. Amatschek S, Haller M, Oberbauer R. Renal phosphate handling in human--what can we learn from hereditary hypophosphataemias? *Eur J Clin Invest.* 2010; 40:552–60. [PubMed: 20412291]
8. Karim Z, Gerard B, Bakouh N, et al. NHERF1 mutations and responsiveness of renal parathyroid hormone. *N Engl J Med.* 2008; 359:1128–35. [PubMed: 18784102]
9. Shenolikar S, Voltz JW, Minkoff CM, et al. Targeted disruption of the mouse NHERF-1 gene promotes internalization of proximal tubule sodium-phosphate cotransporter type IIa and renal phosphate wasting. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99:11470–5. [PubMed: 12169661]
10. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest.* 2007; 117:4003–8. [PubMed: 17992255]

11. Krajisnik T, Bjorklund P, Marsell R, et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 α -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol*. 2007; 195:125–31. [PubMed: 17911404]
12. Wesseling-Perry K. FGF-23 in bone biology. *Pediatr Nephrol*. 2009; 25:603–8. [PubMed: 20012997]
13. Wang H, Yoshiko Y, Yamamoto R, et al. Overexpression of fibroblast growth factor 23 suppresses osteoblast differentiation and matrix mineralization in vitro. *J Bone Miner Res*. 2008; 23:939–48. [PubMed: 18282132]
14. Wesseling-Perry K, Pereira RC, Wang H, et al. Relationship between plasma fibroblast growth factor-23 concentration and bone mineralization in children with renal failure on peritoneal dialysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:511–7. [PubMed: 19050056]
15. Quarles LD. FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 285:E1–9. [PubMed: 12791601]
16. Pereira RC, Juppner H, Azucena-Serrano CE, et al. Patterns of FGF-23, DMP1, and MEPE expression in patients with chronic kidney disease. *Bone*. 2009; 45:1161–8. [PubMed: 19679205]
17. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest*. 2004; 113:561–8. [PubMed: 14966565]
18. Hesse M, Frohlich LF, Zeitl U, et al. Ablation of vitamin D signaling rescues bone, mineral, and glucose homeostasis in Fgf-23 deficient mice. *Matrix Biol*. 2007; 26:75–84. [PubMed: 17123805]
19. Stubbs JR, Liu S, Tang W, 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; 18:2116–24. [PubMed: 17554146]
20. Marsell R, Krajisnik T, Goransson H, et al. Gene expression analysis of kidneys from transgenic mice expressing fibroblast growth factor-23. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23:827–33. [PubMed: 17911089]
21. Tsujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T, et al. Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. *Mol Endocrinol*. 2003; 17:2393–403. [PubMed: 14528024]
22. Kuro-o M. Klotho. *Pflugers Arch*. 2010; 459:333–43. [PubMed: 19730882]
23. Kuro-o M. Klotho in chronic kidney disease--what's new? *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24:1705–8. [PubMed: 19225012]
24. Razzaque MS. Klotho and Na⁺, K⁺-ATPase activity: solving the calcium metabolism dilemma? *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23:459–61. [PubMed: 17977876]
25. Liu S, Vierthaler L, Tang W, et al. FGFR3 and FGFR4 do not mediate renal effects of FGF23. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19:2342–50. [PubMed: 18753255]
26. Chang Q, Hoefs S, van der Kemp AW, et al. The beta-glucuronidase klotho hydrolyzes and activates the TRPV5 channel. *Science*. 2005; 310:490–3. [PubMed: 16239475]
27. Fischer SS, Kempe DS, Leibrock CB, et al. Hyperaldosteronism in Klotho-deficient mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010 Epub.
28. Medici D, Razzaque MS, Deluca S, et al. FGF-23-Klotho signaling stimulates proliferation and prevents vitamin D-induced apoptosis. *J Cell Biol*. 2008; 182:459–65. [PubMed: 18678710]
29. Bacchetta J, Dubourg L, Harambat J, et al. The influence of glomerular filtration rate and age on fibroblast growth factor 23 serum levels in pediatric chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:1741–8. [PubMed: 20157196]
30. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 2003; 348:1656–63. [PubMed: 12711740]
31. Imel EA, Peacock M, Pitukcheewanont P, et al. Sensitivity of fibroblast growth factor 23 measurements in tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:2055–61. [PubMed: 16551733]
32. Brown WW, Juppner H, Langman CB, et al. Hypophosphatemia with elevations in serum fibroblast growth factor 23 in a child with Jansen's metaphyseal chondrodysplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:17–20. [PubMed: 18854401]

33. Takaiwa M, Aya K, Miyai T, et al. Fibroblast growth factor 23 concentrations in healthy term infants during the early postpartum period. *Bone*. 2010; 47:256–62.
34. Carpenter TO, Insogna KL, Zhang JH, 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 Epub.
35. Yamazaki Y, Imura A, Urakawa I, et al. Establishment of sandwich ELISA for soluble alpha-Klotho measurement: Age-dependent change of soluble alpha-Klotho levels in healthy subjects. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 398:513–8. [PubMed: 20599764]
36. Prie D, Urena Torres P, et al. Latest findings in phosphate homeostasis. *Kidney Int*. 2009; 75:882–9. [PubMed: 19190675]
37. Gattineni J, Baum M. Regulation of phosphate transport by fibroblast growth factor 23 (FGF23): implications for disorders of phosphate metabolism. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25:591–601. [PubMed: 19669798]
38. Lorenz-Depiereux B, Schnabel D, Tiosano D, et al. Loss-of-function ENPP1 mutations cause both generalized arterial calcification of infancy and autosomal-recessive hypophosphatemic rickets. *Am J Hum Genet*. 2010; 86:267–72. [PubMed: 20137773]
39. Bacchetta, J. Rachitisme hypophosphatémique. In: Cochat, P., editor. *Progrès en Pédiatrie, Néphrologie Pédiatrique*: Doin. 2011. Epub
40. Reyes-Mugica M, Arnsmeier SL, Backeljauw PF, et al. Phosphaturic mesenchymal tumor-induced rickets. *Pediatr Dev Pathol*. 2000; 3:61–9. [PubMed: 10594133]
41. Woo VL, Landesberg R, Imel EA, et al. Phosphaturic mesenchymal tumor, mixed connective tissue variant, of the mandible: report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009; 108:925–32. [PubMed: 19828339]
42. Benet-Pages A, Orlik P, Strom TM, et al. An FGF23 missense mutation causes familial tumoral calcinosis with hyperphosphatemia. *Hum Mol Genet*. 2005; 14:385–90. [PubMed: 15590700]
43. Topaz O, Indelman M, Chefetz I, et al. A deleterious mutation in SAMD9 causes normophosphatemic familial tumoral calcinosis. *Am J Hum Genet*. 2006; 79:759–64. [PubMed: 16960814]
44. Danziger J. The bone-renal axis in early chronic kidney disease: an emerging paradigm. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23:2733–7. [PubMed: 18469306]
45. Juppner H, Wolf M, Salusky IB. FGF23: more than a regulator of renal phosphate handling? *J Bone Miner Res*. 2010 Epub.
46. Weber TJ, Liu S, Indridason OS, et al. Serum FGF23 levels in normal and disordered phosphorus homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2003; 18:1227–34. [PubMed: 12854832]
47. Shimada T, Urakawa I, Isakova T, et al. Circulating fibroblast growth factor 23 in patients with end-stage renal disease treated by peritoneal dialysis is intact and biologically active. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:578–85. [PubMed: 19965919]
48. Galitzer H, Ben-Dov IZ, Silver J, et al. Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2010; 77:211–8. [PubMed: 20016468]
49. Lafage-Proust MH. Does the downregulation of the FGF23 signaling pathway in hyperplastic parathyroid glands contribute to refractory secondary hyperparathyroidism in CKD patients? *Kidney Int*. 2010; 77:390–2. [PubMed: 20150940]
50. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18:2600–8. [PubMed: 17656479]
51. Kazama JJ, Sato F, Omori K, et al. Pretreatment serum FGF-23 levels predict the efficacy of calcitriol therapy in dialysis patients. *Kidney Int*. 2005; 67:1120–5. [PubMed: 15698453]
52. Hsu HJ, Wu MS. Fibroblast growth factor 23: a possible cause of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Am J Med Sci*. 2009; 337:116–22. [PubMed: 19214027]
53. Nasrallah MM, El-Shehaby AR, Salem MM, et al. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25:2679–85. [PubMed: 20176609]

54. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2008; 359:584–92. [PubMed: 18687639]
55. Razzaque MS. Does FGF23 toxicity influence the outcome of chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24:4–7. [PubMed: 18996835]
56. Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5:286–91. [PubMed: 19965540]
57. Aono Y, Yamazaki Y, Yasutake J, et al. Therapeutic effects of anti-FGF23 antibodies in hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Bone Miner Res*. 2009; 24:1879–88. [PubMed: 19419316]

Figure 1. les différentes actions du FGF23 en physiologie

PTH: parathormone, hormone hypercalcémiant et phosphaturiant

FGF23: Fibroblast Growth Factor 23, hormone phosphaturiant

Npt: cotransporteurs sodium-phosphate type II (a et c)

DMP1: dental matrix protein 1

PHEX: phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on X chromosome

(+): stimulation

(-): inhibition

A- Deux types de FGF23

B- Deux dosages différents

Le clivage du FGF23 au niveau de l'acide aminé 180 (séquence RXXR) permet d'obtenir la forme inactive du FGF23.

Les deux dosages du FGF23 sont basés sur des techniques ELISA, en noir un anticorps est dirigé contre la partie N-terminale, et l'autre partie est dirigée contre la partie C-terminale, ce qui permet de ne doser que le FGF23 actif (ou intact). En revanche, lorsque les deux anticorps sont dirigés contre la partie C-terminale (en gris), le FGF23 actif et les fragments C-terminaux sont dosés.

Figure 2. propriétés biochimiques du FGF23 et implications pratiques

Le clivage du FGF23 au niveau de l'acide aminé 180 (séquence RXXR) permet d'obtenir la forme inactive du FGF23.

Les deux dosages du FGF23 sont basés sur des techniques ELISA, en noir un anticorps est dirigé contre la partie N-terminale, et l'autre partie est dirigée contre la partie C-terminale, ce qui permet de ne doser que le FGF23 actif (ou intact). En revanche, lorsque les deux anticorps sont dirigés contre la partie C-terminale (en gris), le FGF23 actif et les fragments C-terminaux sont dosés.

Tableau 1

métabolisme du phosphore: facteurs régulant la réabsorption tubulaire du phosphore

Facteurs stimulant la réabsorption de P	Facteurs inhibant la réabsorption de P
<ul style="list-style-type: none"> • hormone de croissance • IGF1 • insuline • hormones thyroïdiennes • calcitriol 	<ul style="list-style-type: none"> • PTH et PTH-Related Peptide • FGF23 • calcitonine • facteur atrial natriurétique • glucocorticoïdes

Tableau 2

valeurs pédiatriques du FGF23 en fonction de l'âge chez des enfants avec fonction rénale normale (90–139 mL/min pour 1,73 m²); résultats exprimés en moyenne (intervalle de confiance 95%).

Age (années)	5–10	10–15	15–20
N	57	33	25
C-terminal FGF23 (RU/mL)	65 (39–91)	49 (25–73)	76 (6–146)
Intact FGF23 (pg/mL)	32 (28–37)	36 (30–41)	45 (37–54)

Tableau 3

les pathologies associées à une dérégulation du FGF23

	Pathologie	Gène
Hypophosphatémie	Rachitisme hypophosphatémique	Mutation activatrice FGF23 Mutation inhibitrice de PHEX Mutation inhibitrice de DMP 1 Mutation inhibitrice de ENPP1 Mutation inhibitrice de Npt2c Translocation activatrice de Klotho *
	Avec lithiase rénale et/ou ostéopénie et/ou hypercalciurie	Mutation inhibitrice de Npt2a Mutation inhibitrice de Npt2c Mutation inhibitrice de NHERF1
	Mac Cune Albright / dysplasie fibreuse des os	Surexpression de FGF23 (mutation de GNAS)
	Ostéomalacie induite par une tumeur (TIO)	Surexpression de FGF23, MEPE, FGF7 et/ou FRP4
	Naevus épidermique	?
Hyperphosphatémie	Calcinose familiale tumorale	Mutation inhibitrice de FGF23 Mutation inhibitrice de Klotho Mutation inhibitrice de GALNT3

FGF: fibroblast growth factor

PHEX: phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome

DMP1: Dentin matrix protein 1

ENPP1: ecto-nucleotide pyrophosphatase / phosphodiesterase 1

Npt2a: cotransporteur sodium-phosphate type IIa (SLC34A1)

Npt2c: cotransporteur sodium-phosphate type IIc (SLC34A3)

MEPE: matrix extracellular phosphoglycoprotein

FRP4: frizzled related protein 4

GALNT3: UDP-N-acetyl- α -D-galactosamine: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 3

* avec hyperparathyroïdie associée