

LA SOURIS HYP, UN MODÈLE D'ÉTUDE DE LA RÉABSORPTION RÉNALE DU PHOSPHORE ET DE LA SYNTHÈSE DE VITAMINE D

**Marielle
Gascon-Barré**

Directrice du laboratoire de la vitamine D, centre de recherches cliniques, centre hospitalier Saint-Luc et département de pharmacologie, faculté de médecine, université de Montréal

Le phosphore est abondant dans tous les organismes vivants, ses carences nutritionnelles étant donc rares sauf chez des individus ingérant des régimes déséquilibrés, voire de famine. Afin de se protéger contre les effets nocifs d'une déplétion ou d'une surcharge en phosphore, l'organisme a développé des mécanismes très efficaces permettant d'en régulariser l'homéostasie. Une carence en phosphore mène en effet, entre autres anomalies, à une minéralisation défectueuse des os et à une croissance anormale, alors qu'un excès peut mener à une calcification des tissus mous [1].

Quoique les métabolismes du calcium et du phosphore soient intimement liés, les mécanismes assurant leur homéostasie diffèrent. La calcémie est avant tout régulée par l'hormone parathyroïdienne (PTH), d'abord de façon rapide en mobilisant le calcium de l'os, puis en favorisant la synthèse de 1,25-dihydroxyvitamine D ($1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$) dans le rein. Cette dernière favorise l'absorption intestinale de calcium, permettant ainsi l'établissement d'un solde calcique positif. La régulation repose donc ici principalement sur le contrôle de la vitesse d'entrée du calcium dans l'intestin. Au contraire, la régulation de l'homéostasie du phosphore s'effectue presque uniquement en contrôlant l'excrétion par le rein. Celui-ci a pour tâche de faire coïncider exactement l'apport alimentaire en phosphore et son excrétion urinaire. Le phosphore est filtré puis réabsorbé en grande partie. Cette réabsorption est sous le contrôle de la PTH, dont la sécrétion est régulée par la calcémie. Les changements de la calcémie et de la phosphatémie auront donc des répercussions sur l'ensemble de l'équilibre phospho-calcique : l'hyperphosphatémie provoquera une baisse de la concentration sérique en calcium ionisé; celle-ci entraînera une élévation de la concentration circulante de PTH, laquelle conduira à une baisse de la réabsorption tubulaire des phosphates et donc à une phosphaturie augmentée. Inversement, l'hypophosphatémie s'accompagne d'une augmentation de la synthèse de $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$, indépendamment de la PTH [2], et d'une augmentation

RÉFÉRENCES

1. Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med* 1977; 137: 203-20.
2. Portale AA., Halloran BP, Murphy MM, Morris Jr RC. Oral intake of phosphorus can determine the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by determining its production rate in Humans. *J Clin Invest* 1986; 77: 7-12.
3. Hammerman MR, Chase LR. Pi transport, phosphorylation, and dephosphorylation in renal membranes from *Hyp/y* mice. *Am J Physiol* 1983; 245: F 701-6.
4. Brunette MG, Alard S, Bélieveau R. Renal brush border membranes form mice with X-linked hypophosphatemia: protein composition, phosphate binding capacity, and protein kinase activity. *Can J Physiol Pharmacol* 1984; 62: 1394-1400.
5. Tenenhouse HS, Henry HL. Protein kinase activity and protein kinase inhibitor in mouse kidney: effect of the X-linked *Hyp* mutation and vitamin D status. *Endocrinology* 1985; 117: 1719-26.
6. Gray RW, Garthwaite TL. Activation of renal 1,25-dihydroxyvitamin D₃ synthesis by phosphate deprivation: evidence for a role for growth hormone. *Endocrinology* 1985; 116: 189-93.

ADRESSE

M. Gascon-Barré : centre de recherches cliniques, hôpital Saint-Luc, 1058, rue Saint-Denis, Montréal, QC, Canada H 2 X 3 J 4.

secondaire de l'absorption intestinale de calcium et de phosphore. L'élévation modeste de la calcémie supprime la sécrétion de PTH, ce qui conduit à une réabsorption tubulaire accrue des phosphates.

Dans ce numéro (p. 422), Michèle G. Brunette présente les étapes qui ponctuent la réabsorption tubulaire des phosphates et met en relief les facteurs qui régulent ce transport. Elle décrit le rôle de la bordure en brosse, site où les phosphates sont réabsorbés contre un gradient électrochimique par des mécanismes actifs. Ce transport est intimement lié à la réabsorption du sodium. Elle indique comment s'effectue le transit à travers la cellule et, enfin, comment s'effectue la translocation à travers la membrane basolatérale par des voies probablement passives. Une réflexion plus poussée est cependant nécessaire pour saisir les liens qui existent entre la réabsorption des phosphates et la stimulation de la synthèse rénale de la $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ qui accompagne l'hypophosphatémie ou la carence alimentaire en phosphore. La coïncidence de ces deux événements en apparence indépendants est illustrée par leur réponse parallèle à divers stimuli au cours de la croissance. En effet, on observe une réabsorption tubulaire accrue des phosphates et une synthèse de $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ augmentée lorsque la minéralisation osseuse est active; au contraire, ces deux événements sont supprimés lorsque la minéralisation des os est diminuée, l'hormone de croissance jouant ici un rôle prépondérant. En effet, la réabsorption des phosphates et la synthèse de $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sont toutes deux activées par cette hormone et diminuées par l'hypophysectomie. Dans ce cas, seule l'administration d'hormone de croissance semble active. Ces observations suggèrent donc que l'adaptation du transport tubulaire du phosphate s'accompagne d'une modulation du système d'hydroxylation de la vitamine D dans le rein, ces deux mécanismes agissant de concert. Les variations de la calcémie influenceront automatiquement la phosphorémie via les modifications de la PTH, alors que celle de

la phosphorémie affecteront directement la calcémie par l'intermédiaire de leur action sur la concentration de $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Cette hypothèse implique que l'hydroxylation de la vitamine D et l'adaptation membranaire du transport du phosphate soient reliées par un mécanisme commun qui module les deux événements de façon simultanée.

L'article de H. S. Tenenhouse décrit les fondements biochimiques de l'anomalie rénale de l'hypophosphatémie liée à un défaut du chromosome X, et illustre la remarquable coïncidence qui existe entre la réabsorption rénale des phosphates et le système rénal d'hydroxylation de la vitamine D. Ces observations concernent la souris *Hyp*, un homologue murin du rachitisme hypophosphatémique lié au chromosome X chez l'homme. La souris *Hyp* présente un défaut du transport actif des phosphates limité à la membrane de la bordure en brosse. Par ailleurs, l'adaptation à un régime pauvre en phosphore, l'absorption intestinale de calcium, la liaison à la phosphorine, la captation par la membrane basolatérale, la réponse de la PTH à l'hypocalcémie ou à la carence en vitamine D, ainsi que la réponse du rein à la PTH, semblent rester normales chez la souris *Hyp*. Cependant, les concentrations circulantes de $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ restent dans les limites de la normale en dépit de concentrations de phosphore sérique diminuées, indiquant une perte de régulation de la 1α hydroxylation. Comme le phosphore intracellulaire rénal reste normal chez la souris *Hyp*, il faut chercher un autre signal modulant en parallèle la réabsorption du phosphore et l'hydroxylation de la vitamine D. La concentration intracellulaire de calcium pourrait-elle être ce signal? C'est ce que suggère M. G. Brunette. La $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pourrait-elle, elle-même, influencer le transport du phosphore? On pourrait imaginer qu'elle affecte les concentrations intracellulaires de calcium modifiant l'activité de l'adénylate cyclase et par ce biais, modulant les effets de la PTH. Elle pourrait également changer directement les propriétés de la

membrane. Contre la première hypothèse, Tenenhouse rapporte que le comportement électrophorétique des composés phosphorylés est identique chez la souris *Hyp* et la souris normale, avec ou sans stimulation préalable par l'AMP cyclique (AMPC) [3, 4]. Ces observations suggèrent donc que les protéines kinases dépendantes de l'AMPC sont normales chez la souris *Hyp*. De même, le rythme de déphosphorylation semble identique chez la souris normale et la souris *Hyp*.

Tenenhouse et Henry [5] ont rapporté que la protéine kinase C, qui est influencée par le calcium et par les phospholipides, semble anormalement élevée dans le cytosol du rein de la souris *Hyp*. Cette observation pourrait permettre de relier les mécanismes moléculaires responsables du transport membranaire des phosphates et le métabolisme de la vitamine D. En effet, ce système, qui est lié au cycle du phosphatidylinositol, influence la concentration de calcium dans la cellule et répond à des stimuli extérieurs à celle-ci. Dans cette perspective, il est tentant de rapprocher ces observations de celles de Gray et Garthwaite [6] sur l'adaptation de l'hydroxylase à l'hypophosphatémie. En effet, cette équipe a montré que l'hormone de croissance, dont l'action est médiée par des récepteurs membranaires, joue un rôle permissif essentiel dans la réponse du système 1α hydroxylase rénal face à une phosphorémie abaissée. Leurs résultats expérimentaux suggèrent également que l'action de l'hormone est médiée par un ou plusieurs intermédiaires intracellulaires dont la somatomédine C.

En présence d'une diminution significative du pool de phosphore, l'hormone de croissance pourrait donc être à l'origine d'une chaîne d'événements menant à la fois à la régulation du transport membranaire des phosphates et à celle de l'activité 1α hydroxylase rénale. On conçoit qu'il reste du chemin à parcourir avant que nous élucidions toutes les influences régulatrices réciproques du métabolisme du calcium et du phosphore ■