

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Prise en charge d'une hypophosphatémie

J. HUART (1), B. DUBOIS (2), J-M. KRZESINSKI (3), F. JOURET (4)

RÉSUMÉ : L'hypophosphatémie se définit par un taux de phosphate sanguin inférieur à 0,8 mmol/l. Les causes d'hypophosphatémie sont multiples et souvent intriquées. Lorsque l'hypophosphatémie est chroniquement significative, elle peut engendrer des manifestations musculaires, osseuses, neurologiques, voire cardio-respiratoires graves. Dans cet article, nous rapportons l'histoire clinique d'un patient présentant une hypophosphatémie isolée. Nous rappelons les différents éléments intervenant dans l'homéostasie du phosphate ainsi que le diagnostic différentiel à envisager devant ce trouble ionique. Nous proposons également un algorithme décisionnel permettant d'orienter le diagnostic au moyen de tests biologiques simples et de quelques examens complémentaires. La prise en charge thérapeutique est détaillée.

MOTS-CLÉS : *Hypophosphatémie - FGF23 - Homéostasie du phosphate - Algorithme - Carence vitamino-calcique*

MANAGEMENT OF HYPOPHOSPHATEMIA : A CASE REPORT

SUMMARY : Hypophosphatemia is defined by a serum phosphate level lower than 0.8 mmol/l. If hypophosphatemia is chronically maintained, it is associated with muscular, osteous, neurological or cardio-respiratory disorders. We describe a patient with isolated hypophosphatemia, detail the mechanisms of phosphate homeostasis, and envisage the differential diagnosis of hypophosphatemia. Furthermore, we propose a sequential decisional algorithm based on basic biological tests and few complementary investigations. Treatment options are reviewed.

KEYWORDS : *Hypophosphatemia - FGF23 - Phosphate homeostasis - Algorithm - Vitamin D and calcium deficiency*

INTRODUCTION

Le phosphate sanguin est considéré comme normal lorsqu'il se situe entre 0,8 et 1,45 mmol/l ou entre 25 et 45 mg/l. L'hypophosphatémie se définit donc comme un taux de phosphate sanguin inférieur à 0,8 mmol/l. De 0,8 à 0,6 mmol/l, il s'agit d'une hypophosphatémie légère. De 0,6 à 0,3 mmol/l, elle est qualifiée de modérée. L'hypophosphatémie est considérée comme sévère en-dessous de 0,3 mmol/l. Elle peut être symptomatique dès qu'elle atteint des taux inférieurs à 0,5 mmol/l (1). L'hypophosphatémie est un trouble ionique trop souvent négligé, surtout quand il survient de manière isolée et qu'il s'accompagne de peu ou pas de symptômes. Nous rapportons ici l'histoire clinique d'un patient présentant une hypophosphatémie modérée, discutons l'algorithme diagnostique face à ce trouble ionique, et proposons une prise en charge thérapeutique.

CAS CLINIQUE

Le patient est un homme de 66 ans. Il présente une hypertension artérielle (HTA) chronique trai-

tée par une trithérapie (antagoniste calcique, bêta-bloquant et inhibiteur de l'enzyme de conversion). On lui connaît un épisode unique de crise de colique néphrétique vers l'âge de 40 ans. Il souffre également d'arthrose et de crises de goutte, justifiant un traitement préventif par allopurinol. Lors de la mise au point pré-opératoire d'une diverticulite perforée, une masse rénale droite est fortuitement découverte. Une néphrectomie est réalisée dans le même temps opératoire que la sigmoïdectomie. L'analyse anatomopathologique de cette tumeur montre un carcinome rénal à cellules claires grade II, stade pT1a d'excellent pronostic.

Dans les suites de la néphrectomie, le patient développe une insuffisance rénale chronique (IRC) de grade 3a. A l'anamnèse, le patient est asymptomatique, en particulier du point de vue musculaire, neurologique ou osseux. Son état nutritionnel est correct; il ne boit pas d'alcool de façon chronique. L'examen clinique est sans particularité.

Les analyses sanguines montrent une créatininémie à 1,48 mg/dl, un taux de filtration glomérulaire (GFR) à 47 ml/min et une phosphatémie mesurée à 0,54 mmol/l. Cette hypophosphatémie est connue depuis plus de 2 ans. Les taux de calcium total et de 25-hydroxyvitamine D (25 OH D) sont dans les limites de la normale, grâce, notamment, à une supplémentation orale. Le bilan ionique ne présente pas d'autres anomalies (tableau I). L'équilibre acide-base et les protéines sériques sont dans des valeurs normales. La parathormone (PTH) est légèrement augmentée à 34 ng/l.

Les analyses d'urines de 24 heures montrent une phosphaturie à 22,42 mmol/l/24h et une frac-

(1) Etudiante, Université de Liège.

(2) Chef de Clinique, (3) Professeur Ordinaire, Chef de Service, (4) Chef de Clinique, Service de Néphrologie, CHU de Liège.

tion d'excrétion du phosphate accrue à 44,2%, ce qui équivaut au double de la valeur normale maximale. Notons également une calciurie basse (1,43 mmol/l/24h) avec une fraction d'excrétion du Ca^{2+} abaissée à 0,58%, ainsi qu'une discrète élévation de la $\beta 2$ -microglobulinurie (1,62 mg/l). Aucun autre signe de dysfonction tubulaire proximale n'est retrouvé : l'amino-acidurie, l' $\alpha 1$ -microglobulinurie et la glycosurie sont négatives. Le reste du bilan est sans particularité (tableau I).

L'exploration s'oriente alors vers une hypophosphatémie d'origine rénale au vu de la phosphaturie accrue inadaptée à la phosphatémie. Les valeurs de 1,25-dihydroxyvitamine D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) et du «fibroblast growth factor-23» (FGF23) sont respectivement de 55 pg/ml (valeur normale basse) et de 138,4 RU/ml (valeur normale) (tableau I). Une ostéodensitométrie osseuse (ODM) montre une ostéopénie débutante au niveau du col fémoral.

TABLEAU I. VALEURS DES DIFFÉRENTS PARAMÈTRES BIOLOGIQUES ÉVALUÉS CHEZ LE PATIENT

	Concentration sanguine	Teneur dans les urines de 24h	Fraction d'excrétion (%)
Sodium	140 mmol/l	194 mmol/24h	1,36
Potassium	3,8 mmol/l	92,5 mmol/24h	24,2 (+)
Chlore	100 mmol/l	157 mmol/24h	1,55
Calcium	2,43 mmol/l	1,43 mmol/24h (-)	0,58 (-)
Phosphate	0,50 mmol/l (-)	22,42 mmol/24h	44,2 (++)
Magnésium	0,87 mmol/l	5,47 mmol/24h	6,2 (+)
Acide urique	6,05 mg/dl	289 mg/24h	4,7 (-)
$\beta 2$ -microglobuline	2,75 mg/l (+)	1,53 mg/24h (+)	0,55 (+)
Créatinine	1,53 mg/dl (+)	1,56 g/24h	/
25 OH D	42 ng/ml	/	/
PTH	34 ng/l (+)	/	/
FGF23	138,4 RU/ml	/	/
1,25 (OH) ₂ D	55 pg/ml	/	/

25 OH D = 25-hydroxyvitamine D; PTH = parathormone; FGF23 = fibroblast growth factor-23; 1,25 (OH)₂ D = 1,25-dihydroxyvitamine D

Etant donné les valeurs de PTH inadaptées à la phosphatémie, un test de charge calcique est programmé. Au cours du test, le taux plasmatique de PTH s'abaisse et revient à des valeurs normales, ce qui exclut une hyperparathyroïdie primaire. En parallèle, la phosphatémie s'élève progressivement jusqu'à des valeurs normales (fig. 1). A l'inverse, la phosphaturie s'abaisse après la charge calcique et est indosable en fin de test. Vu le caractère asymptotique de l'hypophosphatémie modérée du patient et l'IRC de grade 3, une supplémentation orale en phosphate n'est pas indiquée. Un traitement vitamino-calcique est instauré, ainsi qu'une surveillance biologique semestrielle.

DISCUSSION

Le phosphore est un ion capital, non seulement dans la minéralisation osseuse, mais également dans la signalisation intracellulaire (phosphorylation), la gestion des réserves énergétiques via l'adénosine triphosphate (ATP), la synthèse d'acide désoxyribonucléique (ADN), l'intégrité de la membrane, le transport de l'oxygène (2-3-diphosphoglycérate) et l'équilibre acido-basique (1).

L'hypophosphatémie peut devenir symptomatique lorsque le phosphate sanguin est inférieur à 0,5 mmol/l. Les symptômes se rencontrent essentiellement au niveau des muscles avec myalgies, faiblesse et myopathie proximale. Au niveau osseux, des douleurs secondaires à une ostéomalacie, voire un rachitisme, peuvent se développer. L'hypophosphatémie peut également avoir un impact sur le système nerveux central avec anxiété, paresthésies, convulsions et coma. Une

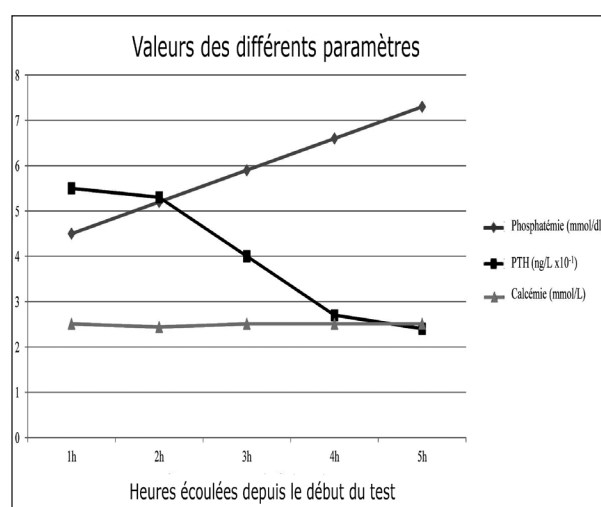


Figure 1. Représentation graphique de la phosphatémie, du taux de parathormone (PTH) sanguin et de la calcémie au cours du test de charge calcique.

insuffisance cardiaque et/ou respiratoire, une acidose métabolique ou, encore, une hémolyse apparaissent en cas d'hypophosphatémie majeure et prolongée. Il est donc important de ne pas négliger une hypophosphatémie et d'en rechercher la cause afin d'éviter l'apparition de symptômes potentiellement graves (1).

Quatorze pour cent du phosphore du corps humain se trouvent dans l'espace intracellulaire et seulement 1% circule au niveau extracellulaire. Le reste du phosphore (85%) est contenu dans les os, surtout, et les dents. La phosphatémie correspond au pool extracellulaire. Ce taux est influencé par l'absorption intestinale, la réabsorption rénale et le turn-over osseux (fig. 2). Le phosphate provient en grande partie de l'alimentation. Les deux-tiers des apports sont absorbés dans la partie proximale de l'intestin grêle sous l'action de la 1,25 (OH)₂ D via le co-transporteur sodium/phosphate 2b (NPT2b); 85% du phosphate filtré au niveau glomérulaire sont réabsorbés par le rein dans les tubules proximaux via les NPT2a et NPT2c (fig. 3). Des mutations avec perte de fonction du NPT2a ont été mises en évidence chez des patients avec hypophosphatémie, ostéoporose et néphrolithiase (2, 3). Ces co-transporteurs, NPT2a et NPT2c, sont inhibés par la fixation de la PTH à son récepteur (PTHr1) au niveau de la cellule tubulaire proximale via l'activation des voies de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et de la phospholipase C (PLC). La PTH est donc une hormone hypophosphatémisante et hyperphosphaturiante. La protéine «sodium-proton exchanger regulatory factor 1» (NHERF1) joue un rôle capital dans l'inhibition des transporteurs tubulaires du phosphore par la

PTH. Le NHERF1 appartient à la famille des protéines à domaines PDZ. Il en comporte deux qui assurent respectivement la liaison avec l'extrémité carboxy-terminale du NPT2a, d'une part, et du récepteur à la PTH, d'autre part. Différentes mutations activatrices de NHERF1 sont responsables d'une perte rénale de phosphate entraînant une déminéralisation osseuse ou la formation de lithiases rénales. L'effet de la PTH sur le NPT2c demeure incertain (2, 4). La PTH entraîne également une résorption osseuse avec libération de phosphate et de calcium ainsi qu'une activation de la 1- α -hydroxylase responsable de la synthèse de 1,25 (OH)₂ D au niveau rénal (2, 5).

Dans cette régulation du phosphore intervient également le FGF23, aussi appelé phosphatonine (fig. 2). Le FGF23 inhibe la réabsorption rénale du phosphate en bloquant les NPT2a et NPT2c. La protéine Klotho pourrait jouer un rôle important dans l'action du FGF23 en augmentant l'affinité de ce dernier pour son récepteur, le FGFR, activant ainsi la cascade «Mitogen Activate Protein Kinase» (MAPK). Une délétion de Klotho chez la souris peut notamment entraîner une hyperphosphatémie (6). Cependant, cette protéine n'est exprimée dans le rein humain qu'au niveau de la cellule tubulaire distale et non au niveau tubulaire proximal. Le mécanisme par lequel le FGF23 inhibe NPT2a et NPT2c au niveau tubulaire proximal reste débattu. Le FGF23 possède en outre un rôle inhibiteur sur la PTH par une action directe sur sa sécrétion et sa synthèse au niveau des parathyroïdes, potentiellement via

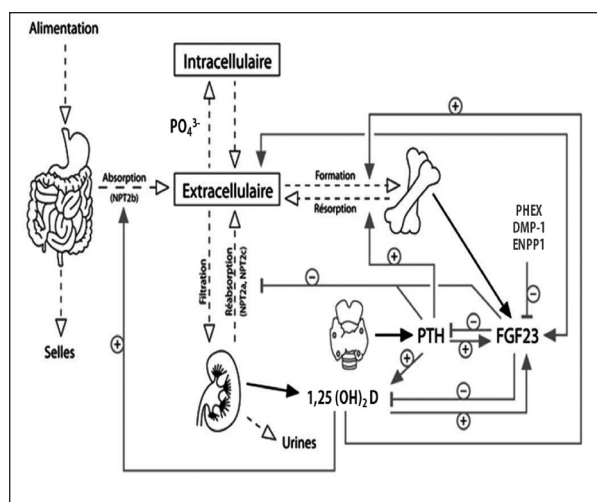


Figure 2. Homéostasie du phosphore. NPT = Na⁺/HP04⁻ co-transporter; 1,25 (OH)₂ D = 1,25-dihydroxyvitamine D; PTH = parathormone; FGF23 = fibroblast growth factor-23; PHEX = phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked; DMP-1 = dentin matrix protein-1; ENPP1 = ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1.

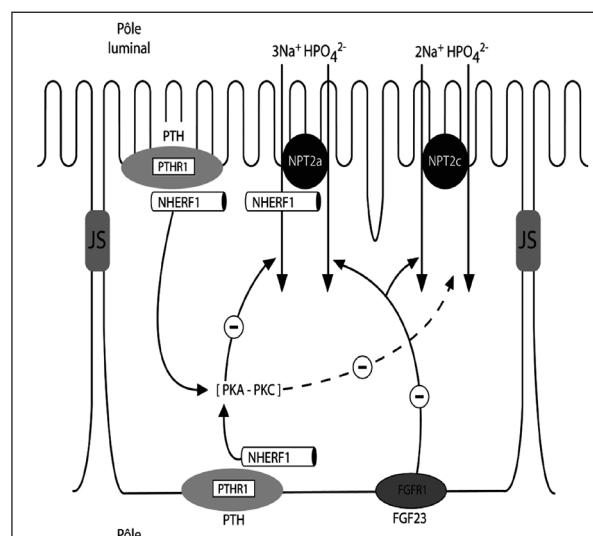


Figure 3. Schématisation de la réabsorption du phosphate au niveau d'une cellule tubulaire proximale. JS = jonction serrée; NPT = Na⁺/HP04⁻ co-transporter; NHERF1 = Na⁺/H⁺ exchanger regulatory factor 1; PKA = protéine kinase A; PKC = protéine kinase C; PTH = parathormone; PTHr1 = récepteur de type 1 à la parathormone; FGF23 = fibroblast growth factor-23; FGFR1 = récepteur de type 1 au FGF23. Modifié d'après Prié D. et al. Kidney Int, 2009.

Klotho. Le FGF23 réduirait également les concentrations circulantes en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en inhibant la $1\text{-}\alpha$ -hydroxylase, responsable de l'hydroxylation de la vitamine D au niveau rénal et en activant la 24-hydroxylase, enzyme réalisant le catabolisme de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en métabolites inactifs. Le FGF23 est donc un agent hypophosphatémiant et hyperphosphaturiant (2, 5, 7). La production du FGF23 a lieu notamment au niveau des ostéoblastes et des ostéocytes. Sa sécrétion est stimulée par l'hyperphosphatémie ainsi que par des taux accrus de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, de manière dose-dépendante dans ce dernier cas. L'hypophosphatémie exerce un feedback négatif sur cette sécrétion. La PTH semble également avoir un effet stimu-

lateur sur la sécrétion osseuse du FGF23 (2, 5). Le FGF23 est dégradé par le produit du gène «*phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked*» (*PHEX*), l'endopeptidase membranaire *PHEX*. Certaines mutations activatrices du gène *FGF23* sont à l'origine d'une perte rénale de phosphate (8). Des mutations inhibitrices de *PHEX* ont été mises en évidence chez les patients atteints de rachitisme hypophosphatémique lié à l'X. Dans cette pathologie, le mécanisme de l'hypophosphatémie correspond à un excès en FGF23 par défaut de dégradation (9). Les gènes «*dentin matrix protein-1*» (*DMP-1*) et «*ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase1*» (*ENPP1*) pourraient jouer un rôle similaire. Des mutations de *DMP-1* ont été impliquées dans le rachitisme hypophosphatémique autosomal récessif (10). Un excès en FGF23 peut également être rencontré dans le cadre d'une ostéomalacie tumorale. Il s'agit d'un syndrome paranéoplasique extrêmement rare dû à une sécrétion tumorale de FGF23. Il se rencontre, dans la grande majorité des cas, en présence de petites tumeurs bénignes mésenchymateuses. Son existence peut être soupçonnée en cas de taux effondrés de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ et de taux élevés de FGF23. Le bilan sera complété par des examens d'imagerie visant à localiser la tumeur. Le meilleur traitement de cette pathologie est l'excision chirurgicale de la tumeur (7, 11).

Une hypophosphatémie peut résulter essentiellement de trois grands mécanismes : (i) redistribution intracellulaire du phosphate; (ii) diminution de l'absorption digestive du phosphate; et (iii) perte rénale de phosphate. Les différentes étiologies relevant de ces trois mécanismes sont reprises dans le tableau II (1, 7). La démarche diagnostique face à une hypophosphatémie s'inscrit dans un algorithme décisionnel séquentiel (fig. 4). La première chose à établir est l'origine rénale ou non rénale de l'hypophosphatémie (1, 12). Il est donc important de déterminer la phosphaturie et le taux d'extraction du phosphate, et/ou idéalement le seuil rénal de réabsorption du phosphate rapporté au débit de filtration glomérulaire (TmPi/DFG). Ce seuil de réabsorption correspond à la concentration plasmatique de phosphate au-delà de laquelle l'excrétion rénale de phosphate croît linéairement avec la phosphatémie. On peut calculer le TmPi/DFG à partir de la phosphatémie et du taux de réabsorption du phosphore (TRP) grâce au nomogramme de Bijvoët. Le TRP est calculé sur base de la formule suivante : $(1 - (\text{phosphate urinaire} \times \text{créatininémie}) / (\text{phosphatémie} \times \text{créatinine urinaire})) \times 100$. Le TRP est considéré comme anormal lorsqu'il est inférieur à 85%. Quand il existe une perte rénale de phosphate,

TABLEAU II. LES 3 MÉCANISMES PRINCIPAUX À L'ORIGINE D'UNE HYPOPHOSPHATÉMIE ET LEURS DIFFÉRENTES ÉTIOLOGIES (1, 7)

Redistribution cellulaire
Alcalose
Traitement de la malnutrition
Traitement de l'acidocétose
Hypersécrétion en insuline
Alcool
Syndrome de l'os avide
Sepsis sévère
Diminution de l'absorption digestive
Alcool
Carences alimentaires sévères
Déficit ou résistance à la vitamine D (génétique ou acquis)
Syndrome de malabsorption (diarrhée, stéatorrhée)
Abus d'antiacides
Pertes rénales
Rachitisme héréditaire hypophosphatémique
Autres atteintes génétiques
Hyperparathyroïdie primaire et secondaire
Greffes rénales
Alcool
Acidose métabolique respiratoire
Syndrome de Fanconi
Traitement par diurétiques, corticoïdes
Ostéomalacie tumorale
Déficit ou résistance à la vitamine D (génétique ou acquis)
Expansion volémique aiguë

le seuil de réabsorption reste pathologiquement abaissé à des valeurs inférieures à 0,77 mmol/l (12). Lorsque la phosphaturie est adaptée à la phosphatémie, il faut évoquer les causes entraînant une malabsorption du phosphate ou une redistribution intracellulaire (tableau II). Le TRP de notre patient est de 54%, et son TmPi/DFG est évalué à 0,28 mmol/l. Lorsque l'on se trouve en présence d'une fuite rénale de phosphate, la calcémie du patient est un des premiers éléments à prendre en compte afin d'en préciser l'origine. Schématiquement, si la calcémie est élevée, on pensera davantage à une hypercalcémie maligne ou à une hyperparathyroïdie primitive (si une élévation conjointe de la PTH est présente) (fig. 4) (12). En cas de calcémie normale ou abaissée, l'élévation associée ou non de la PTH peut également orienter le diagnostic. Si la PTH est élevée, une hyperparathyroïdie secondaire est à envisager. Cette situation est notamment rencontrée dans les rachitismes vitamino-résistants et les déficits chroniques en vitamine D. Beaucoup plus rarement, il peut également s'agir d'une ostéomalacie tumorale. Les dosages du FGF23 ainsi que de la 1,25 (OH)₂ D permettront de distinguer ces deux étiologies (12). Enfin, si la calcémie est normale ou abaissée et que la PTH est également normale ou abaissée, des pathologies plus rares responsables d'un diabète phosphaté doivent être recherchées. La calciurie peut être un bon moyen

de faire le tri entre ces différentes pathologies. Une calciurie basse ou normale oriente vers des maladies génétiques, comme les rachitismes hypophosphatémiques récessifs et dominants (2-4). En cas d'hypercalciurie d'accompagnement, le diagnostic s'orientera plutôt vers un syndrome de Fanconi, une acidose tubulaire distale ou encore la forme hypophosphatémique hypercalciurique du rachitisme familial (fig. 4) (12, 13).

L'existence de formes frustes rend la démarche diagnostique plus complexe. C'est notamment le cas dans l'histoire clinique exposée ci-dessus où il existe une perte rénale de phosphate avec une calcémie strictement normale et un taux de PTH légèrement augmenté dans un contexte d'IRC de grade 3 à distance d'une néphrectomie tumorale. La calciurie est abaissée, mais les dosages du 1,25 (OH)₂ D et du FGF23 sont normaux, ce qui permet d'exclure une ostéomalacie tumorale. Les formes génétiques de rachitisme semblent peu probables également étant donné l'âge du patient et l'absence d'argument en faveur d'une néphropathie familiale. La baisse des taux plasmatiques de PTH dans le décours du test de charge calcique permet d'exclure une hyperparathyroïdie primaire. Par contre, la correction de la phosphatémie et de la PTH engendrée par un apport exogène de calcium nous oriente vers un diagnostic d'hyperparathyroïdie secondaire à une carence vitamino-calcique.

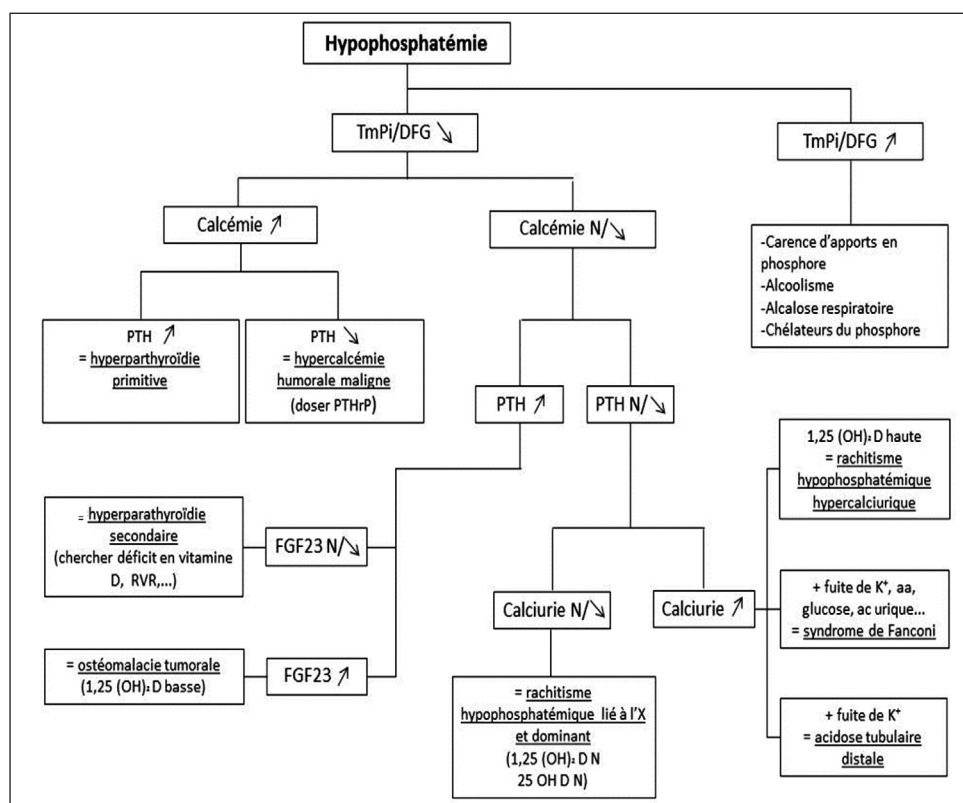


Figure 4. Algorithme décisionnel séquentiel orientant la démarche diagnostique dans le cadre d'une hypophosphatémie. TmPi/DFG = seuil rénal de réabsorption du phosphate rapporté au débit de filtration glomérulaire; N = normal; PTH = parathormone; PTHrP = parathyroid hormone-related protein; RVR = rachitisme vitamino-résistant; 1,25 (OH)₂D = 1,25-dihydroxyvitamine D; 25OH D = 25-hydroxyvitamine D; FGF23 = fibroblast growth factor-23; aa = acide aminé; ac urique = acide urique.

L'ostéodensitométrie (ODM) permet d'évaluer les conséquences cliniques d'une hypophosphatémie au long cours. Elle peut, en effet, mettre en évidence un excès de résorption osseuse sous l'action de la PTH dans les hyperparathyroïdies, mais également suite à la déplétion phosphatée présente dans les rachitismes ou encore l'ostéomalacie tumorale. Le dosage des marqueurs de remodelage osseux peut également s'avérer utile dans ce contexte.

Le phosphore étant apporté en majorité par l'alimentation, il est important devant toute hypophosphatémie de s'assurer d'un apport alimentaire suffisant en phosphate. L'alimentation doit en moyenne comporter de 800 à 1.500 mg/j de phosphore. Ce dernier est principalement retrouvé dans les laitages, le chocolat au lait, les fromages ainsi que dans certaines viandes et certains poissons. Dans les hypophosphatémies légères (0,8 à 0,6 mmol/l), des apports corrects en phosphore ainsi que le traitement de la cause suffisent généralement et aucun autre traitement n'est requis. Dans le cas d'une hypophosphatémie modérée (0,6 à 0,3 mmol/l), il faudra y ajouter une supplémentation *per os* en phosphate pharmaceutique à raison de 1g/j réparti tout au long de la journée. Enfin, devant une hypophosphatémie sévère (inférieure à 0,3 mmol/l), la supplémentation phosphatée devra se faire par voie parentérale à des doses allant de 0,08 à 0,16 mmol/kg toutes les 2 à 6 heures (1). L'hypophosphatémie de notre patient fluctue entre 0,5 et 0,6 mmol/l, et n'engendre pas de symptomatologie clinique. Nous avons donc privilégié une supplémentation alimentaire associée à du CaCO₃ et de la vitamine D native.

CONCLUSION

L'hypophosphatémie est un trouble ionique relativement fréquent à ne pas négliger. Face à une hypophosphatémie, il convient de s'interroger sur le mécanisme sous-jacent : s'agit-il d'une véritable déplétion phosphatée par perte digestive ou rénale, ou bien l'hypophosphatémie résulte-t-elle plutôt d'une redistribution cellulaire du phosphate ? L'anamnèse pourra, dans certains cas, se révéler d'une grande aide, notamment dans les étiologies médicamenteuses. Ensuite, quelques analyses biologiques, simples et guidées par un algorithme diagnostique séquentiel (fig. 4) permettront souvent d'identifier la cause de l'hypophosphatémie. Certains examens complémentaires tels qu'un test de surcharge calcique ou une ODM confirmeront l'hypothèse diagnostique et évalueront

les conséquences cliniques éventuelles d'une hypophosphatémie chronique. Le traitement de l'hypophosphatémie dépendra du degré de gravité de cette dernière, allant du simple traitement étiologique à une supplémentation en phosphate pharmaceutique par voie orale, voire parentérale dans les cas sévères.

BIBLIOGRAPHIE

1. La lettre d'Icar en Néphrologie du 27 octobre 2006.— <http://www.soc-nephrologie.org/PDF/euro/ICAR/2006-10.pdf>. Consultation du 18 février 2014.
2. Prié D, Ureña Torres U, Friedlander G.— Latest findings in phosphate homeostasis. *Kidney Int*, 2009, **75**, 882-889.
3. Prié D, Huart V, Bakouh N, et al.— Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the type 2a sodium-phosphate cotransporter. *New Engl J Med*, 2002, **347**, 983-991.
4. Choi NW.— Kidney and Phosphate Metabolism. *Electrolyte Blood Press*, 2008, **6**, 77-85.
5. Farrow EG, White KE.— Recent advances in renal phosphate handling. *Nat Rev Nephrol*, 2010, **6**, 207-217.
6. Olauson H, Lindberg K, Amin R, et al.— Targeted deletion of Klotho in kidney distal tubule disrupts mineral metabolism. *J Am Soc Nephrol*, 2012, **23**, 1641-1651.
7. Van der Rest C, Hustinx R, Cavalier E, et al.— Hypophosphatémie et ostéomalacie oncogénique. *Rev Med Suisse*, 2011, **7**, 1630-1633.
8. Rendina D, Esposito T, Mossetti G, et al.— A functional allelic variant of the FGF23 gene is associated with renal phosphate leak in calcium nephrolithiasis. *J Clin Endocr Metab*, 2012, **97**, 840-844.
9. Durmaz E, Zou M, Al-Rijjal RA, et al.— Novel and de novo PHEX mutations in patients with hypophosphatemic rickets. *Bone*, 2013, **52**, 286-291.
10. Martin A, David V, Li H, et al.— Overexpression of the DMP1 C-terminal fragment stimulates FGF23 and exacerbates the hypophosphatemic rickets phenotype in Hyp mice. *Mol Endocrinol*, 2012, **26**, 1883-1895.
11. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, et al.— Tumor-induced osteomalacia. *Endocr-Relat Cancer*, 2011, **18**, 53-77.
12. Vaubourdon M.— Biochimie, hématologie Tome 2. 3ème édition. Wolters Kluwer France SA, Rueil-Malmaison, 2007, 415-424.
13. Devuyst O, Jouret F, Auzanneau C, Courtoy PJ.— Chloride channels and endocytosis : new insights from Dent's disease and CIC-5 knockout mice. *Nephron Physiol*, 2005, **99**, 69-73.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J-M. Krzesinski, Service de Néphrologie, CHU de Liège, Belgique.
Email : JM.krzesinski@chu.ulg.ac.be