

# Le FGF 23..., un facteur qui monte



Nombre de publications sur pubMed :

1999 = 0

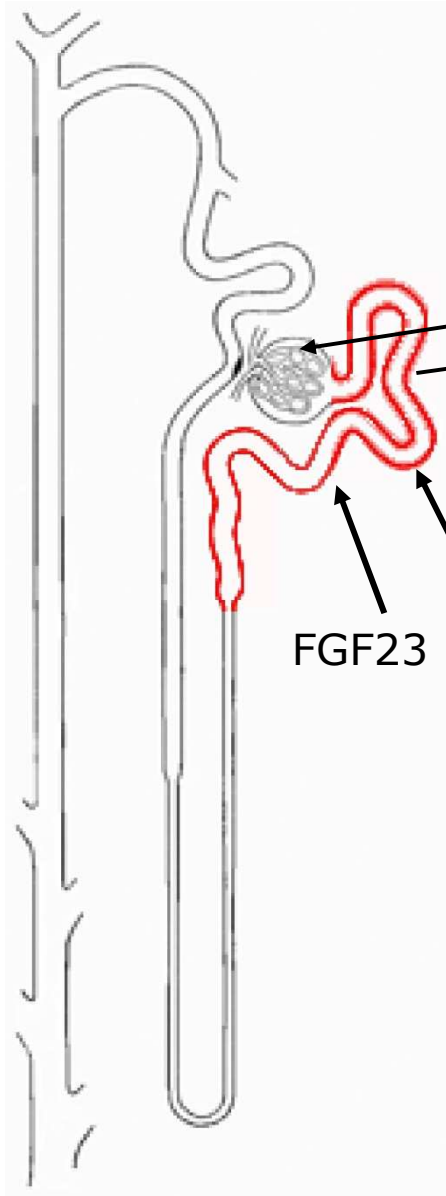
2001 = 6

2008 = 66

2011 = 118

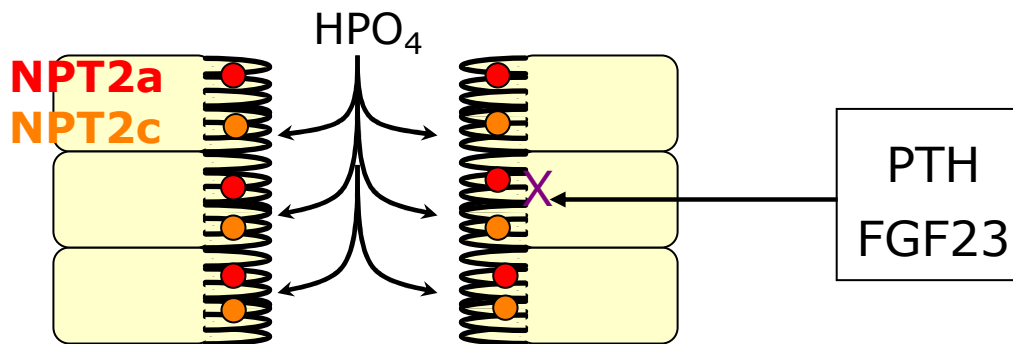
2013 = 209

# Le rein est le principal régulateur de la phosphatémie

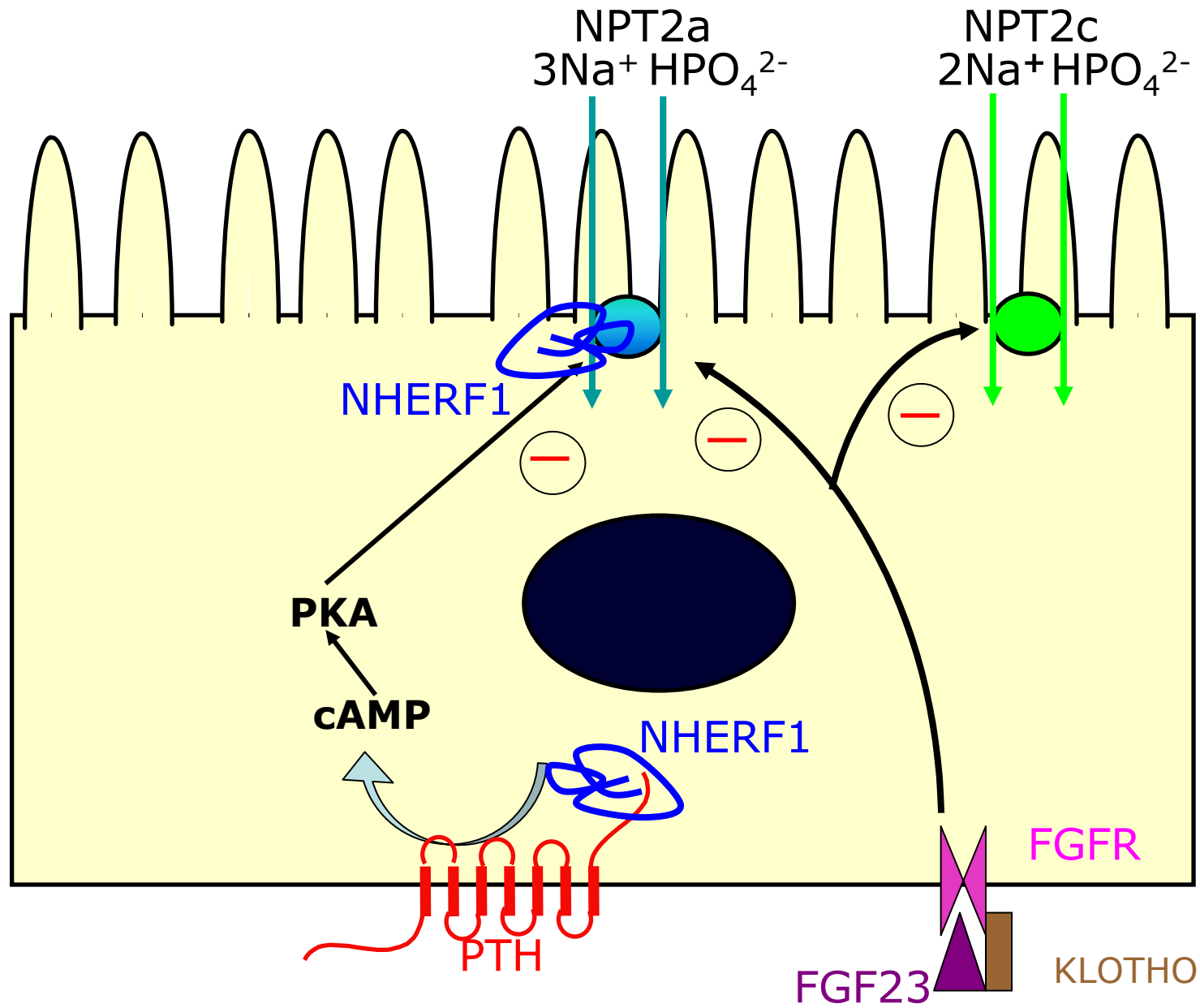


Le phosphate filtré au niveau du glomérule est presque exclusivement réabsorbé par le tubule proximal.

La phosphatémie dépend de la quantité de phosphate réabsorbée par le tubule proximal via les transporteurs Na-Pi dont l'activité est contrôlée par deux hormones



# REABSORPTION DE PHOSPHATE DANS LE TUBULE PROXIMAL



# ROLES du FGF23

Le FGF23 est synthétisé principalement par les osteocytes and les osteoblastes

Dans le rein (tubule proximal):

1- Le FGF23 inhibe la réabsorption du phosphate en diminuant l'expression des co-transporteurs sodium-phosphate dans le tubule proximal

2-Le FGF23 controle le métabolisme du calcitriol dans le rein

- Il diminue la synthèse de calcitriol en inhibant l'expression de la  $1\alpha$  hydroxylase (CYP27B1)
- Il stimule l'expression de la 24 hydroxylase (CYP24A1) et donc l'inactivation de la vitamine D

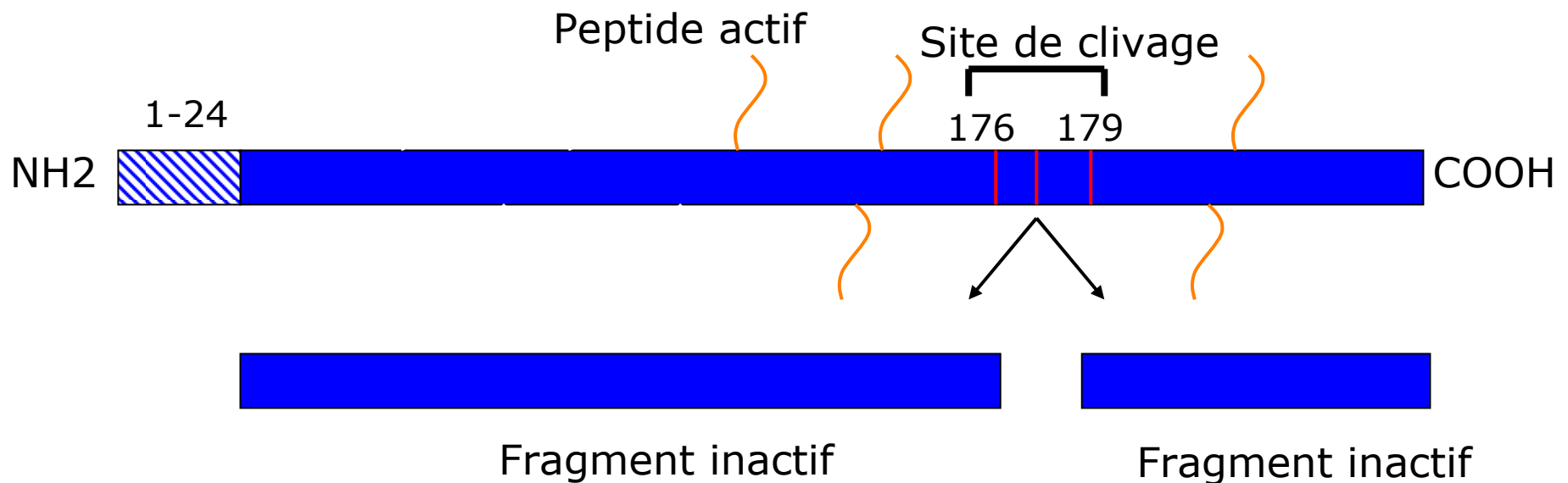
Dans les parathyroïdes :

- Inhibe la sécrétion de PTH et stimule la synthèse locale de calcitriol

# IDENTIFICATION D'UN FACTEUR PHOSPHATURIQUE : LE FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23

Peptide circulant glycosylé de 32 kd, 251 amino acids (gène 12p13)

Glycosylation importante +++ pour la stabilité de la molécule (GALNT3)



**Lieu de synthèse:** **Os** (osteocytes, osteoblastes), cerveau, glande parathyroïde, thymus, foie

# DOSAGES DE FGF23 (sur plasma EDTA)

Dosage FGF23 intact (N<50 pg/mL)

Site de  
clivage



---

Peptide intact



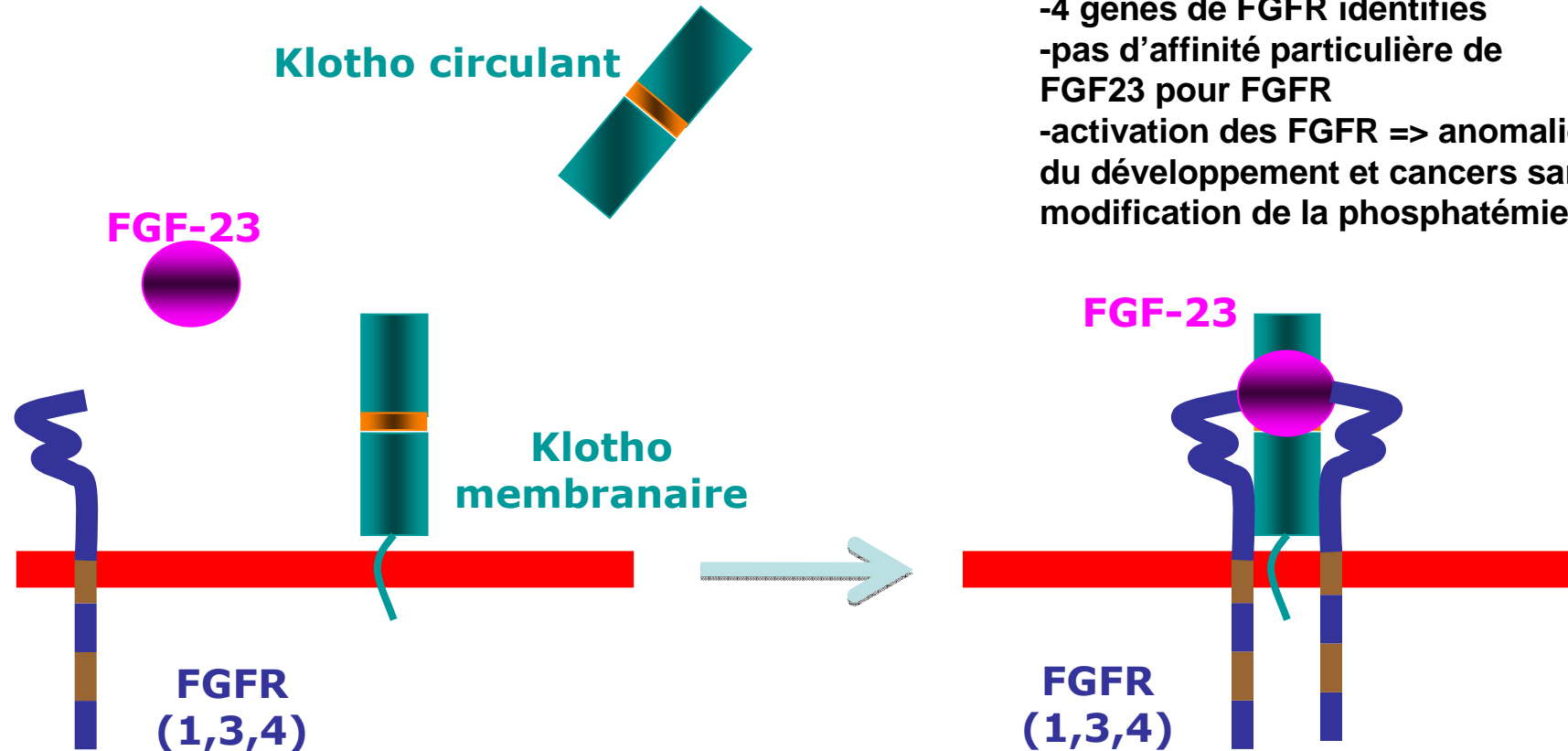
Fragment C-term

**Dosage FGF23 C-terminal (N<120 RU/mL)**  
le plus utilisé en pratique clinique actuellement



**Attention : quelques fausses élévations du FGF23 C-terminal dues à des Interférences non encore identifiées : FGF23 C-terminal élevé mais dilutions incohérentes et FGF23 intact normal (idem carence en fer)**

# KLOTHO: CO-RECEPTEUR DU FGF23



- 23 types de FGF
- 4 gènes de FGFR identifiés
- pas d'affinité particulière de FGF23 pour FGFR
- activation des FGFR => anomalies du développement et cancers sans modification de la phosphatémie

- Souris Kl  $-/-$  comme les souris FGF23  $-/-$  mais avec FGF23 élevé.
- Protéine transmembranaire de 1014 aa (130 kDa)
- Klotho exprimé dans le rein (TCD +++ et très peu dans le proximal), le cerveau, l'hypophyse et à un moindre degré dans le placenta, le pancréas, la thyroïde, le testicule, l'ovaire, le colon....
- Klotho circulant semble avoir des effets phospho-calciques indépendants du FGF23.
- Polymorphismes de Klotho chez l'homme associés à longévité mais aussi coronaropathies

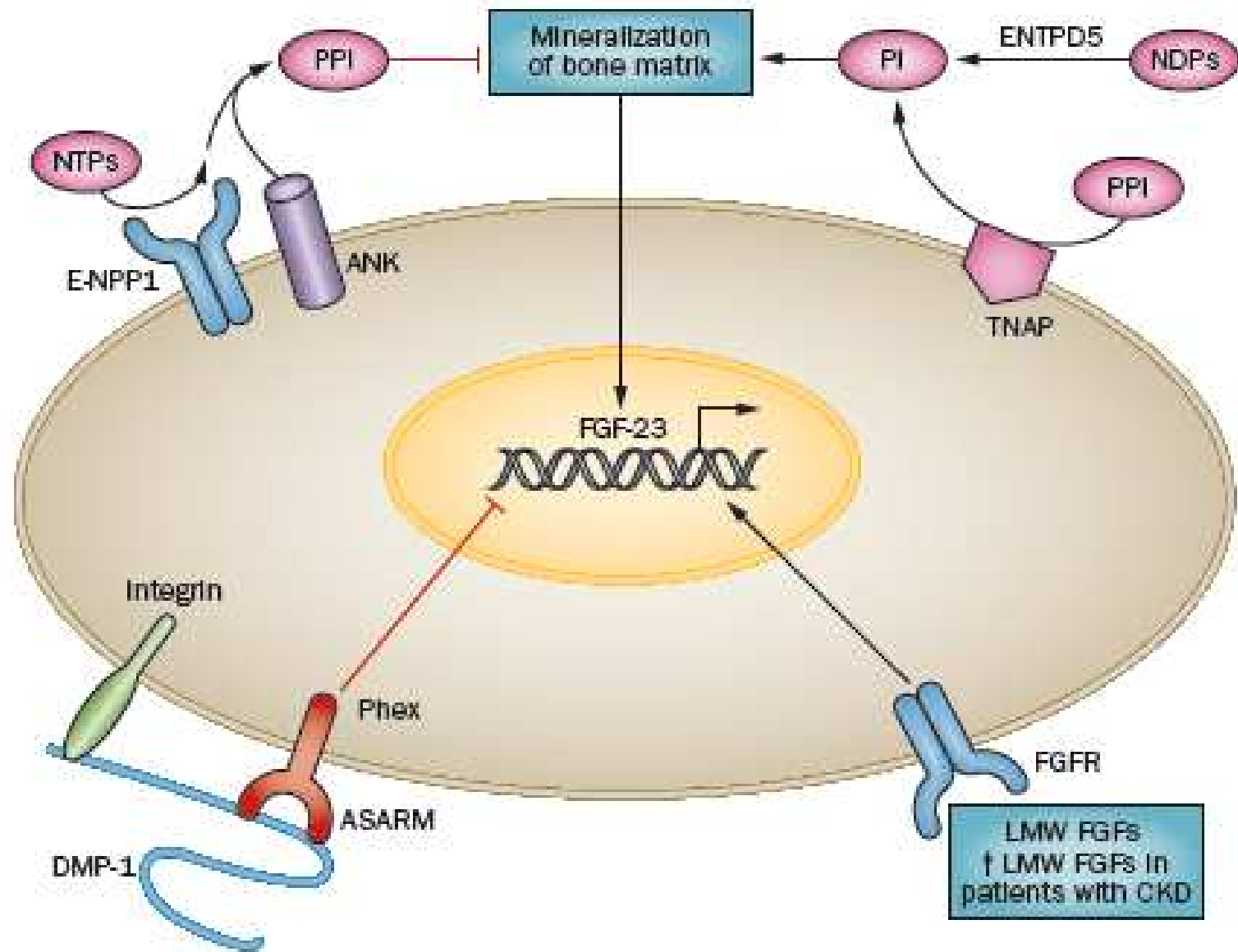
**MAPK**  
**Akt, IP3**  
**ERK**  
**EGR1**

# FACTEURS QUI CONTRÔLENT L'EXPRESSION DE FGF23

Facteurs qui augmentent la synthèse de FGF23:

- **Le calcitriol**
- **Les apports digestifs en phosphate**
- La phosphatémie: *incertain*
- **La PTH**
- Apports en calcium, calcémie
- Déficit en fer stimule la production des formes clivées (en pratique FGF23 C-terminal élevé et FGF23 intact normal). Injection de fer modeste augmentation de la forme intacte
- *Les œstrogènes*
- *La leptine*
- Klotho circulant





## *CAUSES ET CONSÉQUENCES DE LA SUREXPRESSSION DU FGF23 CHEZ L'HOMME*

tumeurs ostéomalaciantes: hypersécrétion ectopique

Autosomal Dominant Hypophosphataemic Rickets: défaut de clivage du FGF23 du à une mutation

Sur-production osseuse de FGF23:

X-linked Hypophosphatemic Rickets: mutation de PHEX

Autosomal Recessive Hypophosphatemia type 1: mutations du gene DMP1

Autosomal Recessive Hypophosphatemia type 2: mutations du gene ENPP1

Fibrodysplasie osseuse, Mc Cune Albright syndrome: mutation post zygotique dans gene GNAS.

Phénotype: hypophosphatémie, TmP/DFG bas, calcitriolémie normale ou basse persistant après normalisation de 25OH vitD, PTH normale ou élevée, élévation des phosphatases alcalines. Déminéralisation osseuse, syndrome douloureux

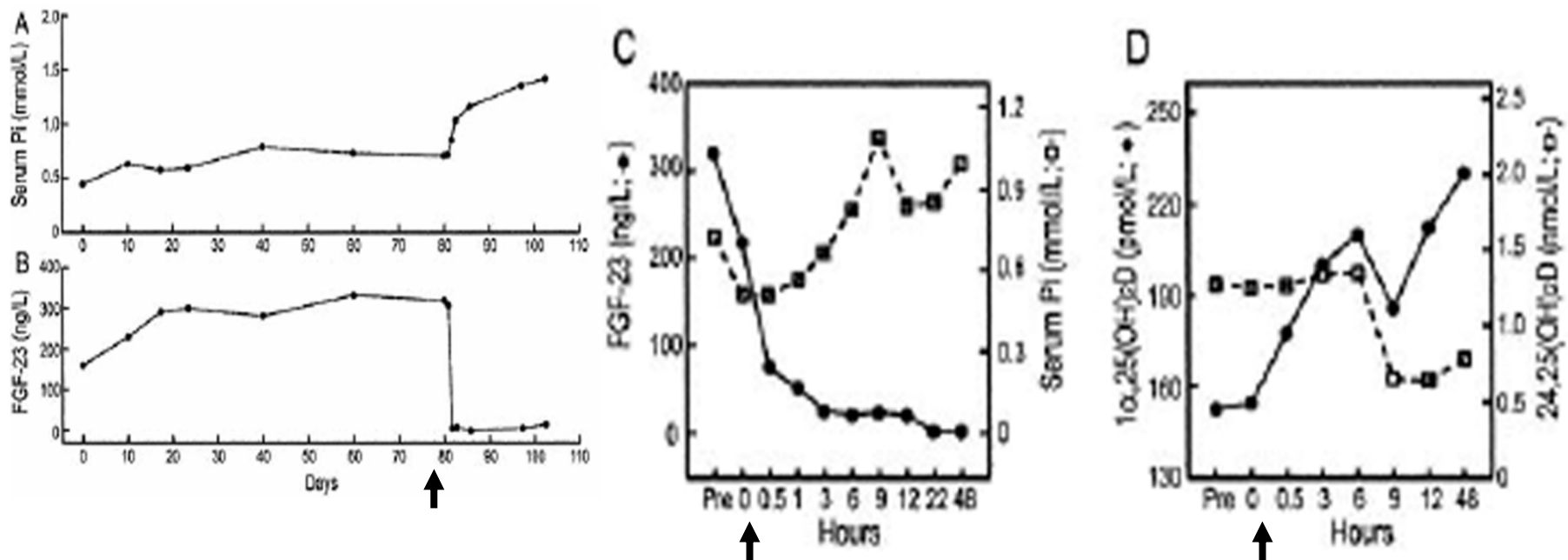
## DEMI-VIE ET DURÉE D'ACTION DU FGF23

Tumeurs ostéomaliciantes: hypersécrétion de FGF23 non contrôlée par tumeurs « mésenchymateuses » en général bénignes (10-20 % de patients <20 ans).

FGF23 plasmatique augmenté efficace (hypophosphatémie)

L'exérèse tumorale normalise rapidement la concentration sérique de FGF23 et la phosphatémie.

Yamazaki 2002 JCEM 87, 4957



## *DIMINUTION DE L'EXPRESSION DU FGF23*

### **Chez la souris:**

KO et Ac bloquants: Hyperphosphatémie, hypercalcémie, hypercalcitriolémie, baisse de la PTH

KO: calcifications tissulaires, ostéopénie, diminution de l'espérance de vie, vieillissement accéléré (baisse de la masse musculaire, perte des poils, hypogonadisme, emphysème pulmonaire, atrophie cutanée), sensibilité accrue à l'insuline.

### **Chez l'homme:**

calcinose tumorale familiale (mutation de FGF23 ou Klotho)

Instabilité du FGF23 par défaut de glycosylation du à mutation de GALNT3 (FGF23 intact effondré, FGF23 C-terminal augmenté)

Calcification des tissus mous, tableau biologique idem souris

Traitement: normaliser la phosphatémie (chélateurs....)

## Association entre FGF23 plasmatique et risque de fracture?

-Lane N et al. *J Bone Miner Res* 2013

Cohorte MrOs USA.

387 Hommes avec fracture NV incidente + 1385 Hommes sans fracture ; âge moyen 74 ans

Suivi median 5,3 ans (dosages FGF23 intact)

Si DFG<sub>e</sub> < 60 mL/mn/1.73 m<sup>2</sup> HR fracture = 2.02 (1.07-3.79) pour FGF23 Q4 vs Q1-3

Si DFG<sub>e</sub> > 60 mL/mn/1.73 m<sup>2</sup> : NS

-Mirza M et al. *J Bone Miner Res* 2011; 26:857-864

Cohorte MrOs Suède

2868 hommes (194 fractures incidentes) âge moyen 75 ans; suivi médian 3,35 ans

(dosages FGF23 intact)

HR FGF23 Q4 vs Q1-3 ajusté pour  
âge BMI, DMO, DFG, 25OHD, PTH

Toutes fractures	1.56 (1.11-2.20)
Fractures vertébrales	2.72 (1.54-4.79)
Fractures non vertébrales	1.50 (0.87-2.59) NS
Fractures de hanche	2.18 (1.00-4.73)

-Jovanovich A et al *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3323-3331.

Cardiovascular Health Study

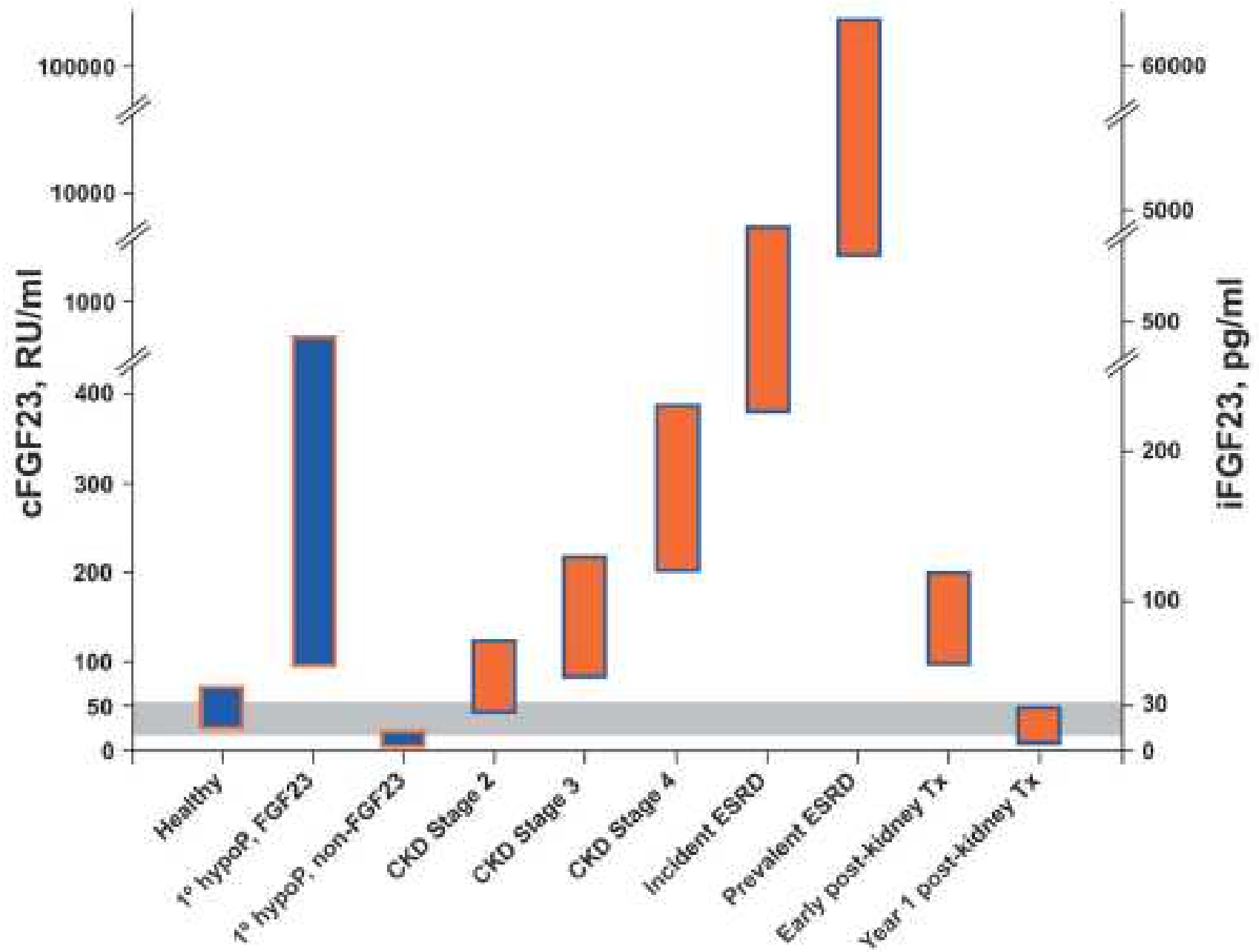
2008 femmes, 1329 hommes âge moyen 78 ans; suivi médian 9,6 ans

328 fractures de hanche incidentes (dosage FGF23 C-terminal)

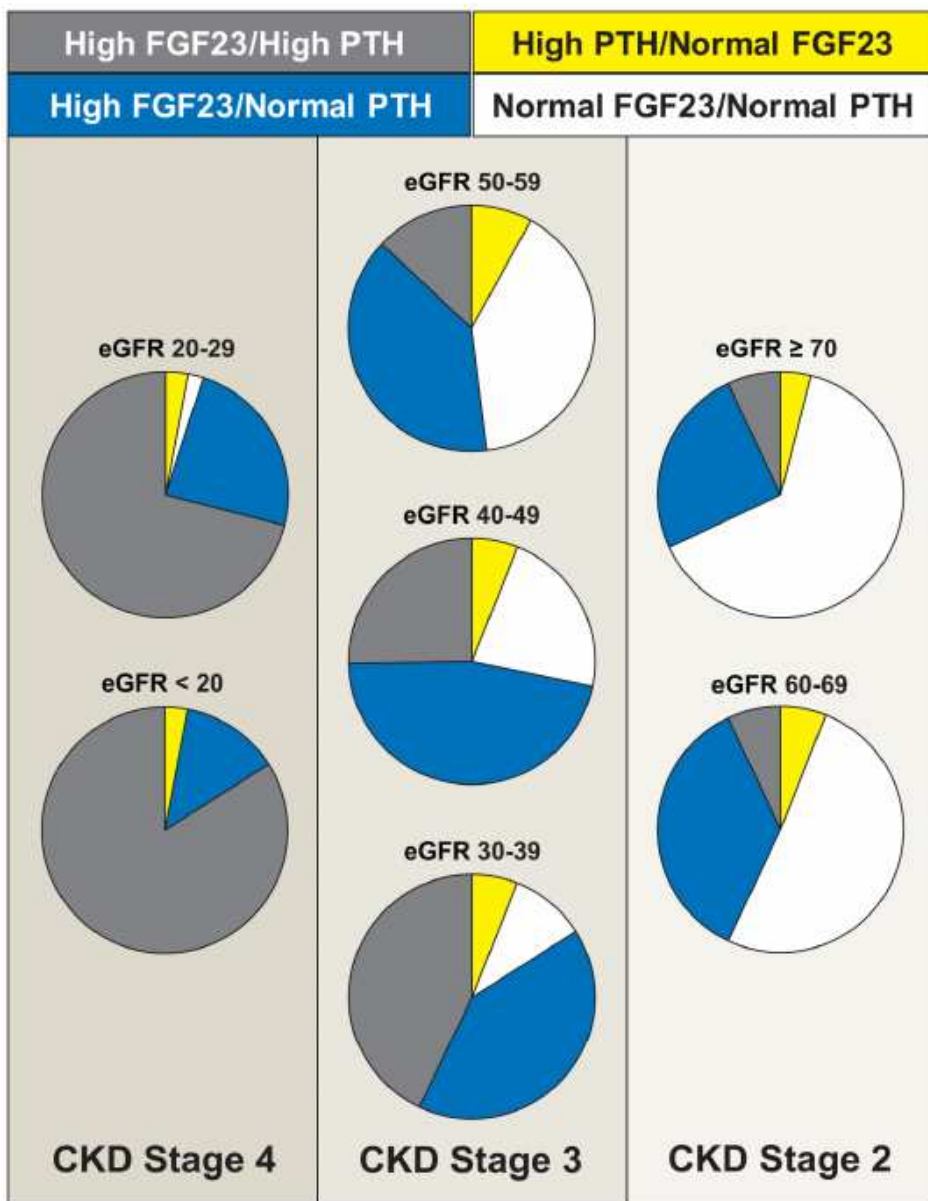
Pas d'association FGF23 et risque de fracture de hanche

**Est-ce que tout ça suffit à expliquer pourquoi ce facteur « monte » tellement ?**





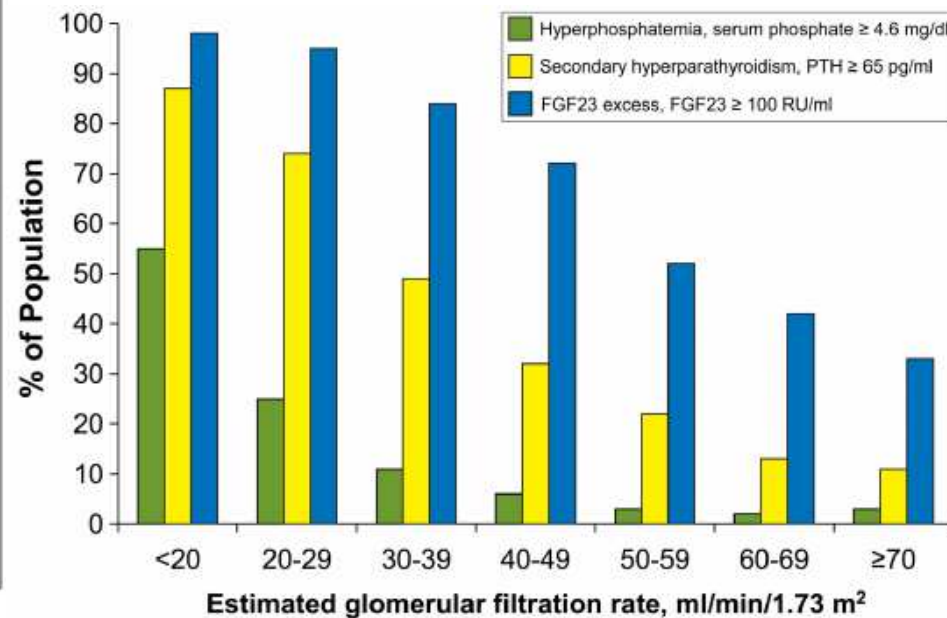
# Le FGF23 s'élève avant la PTH dans l'IRC



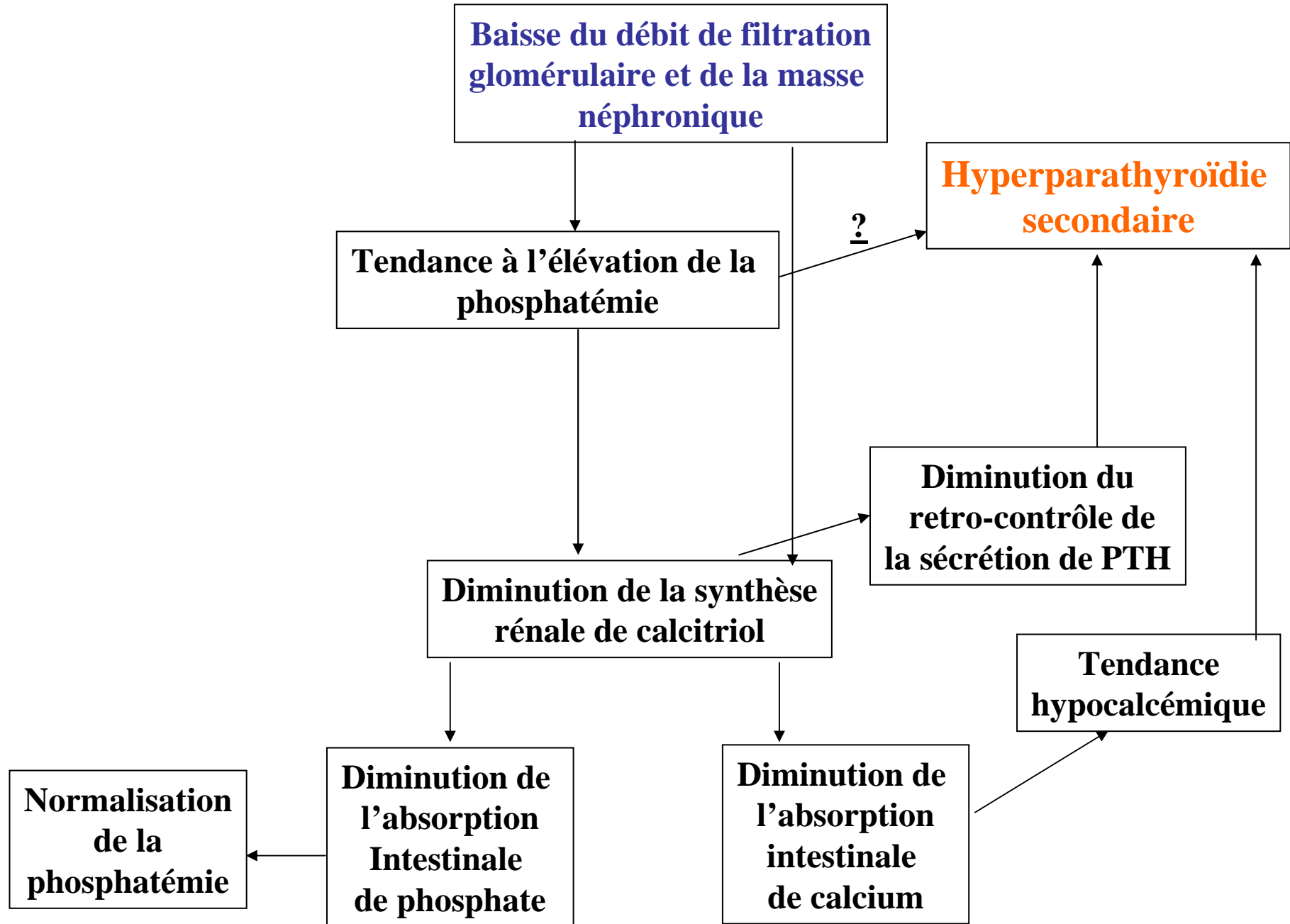
*Kidney Int.* 2011 June ; 79(12): 1370–1378. doi:10.1038/ki.2011.47.

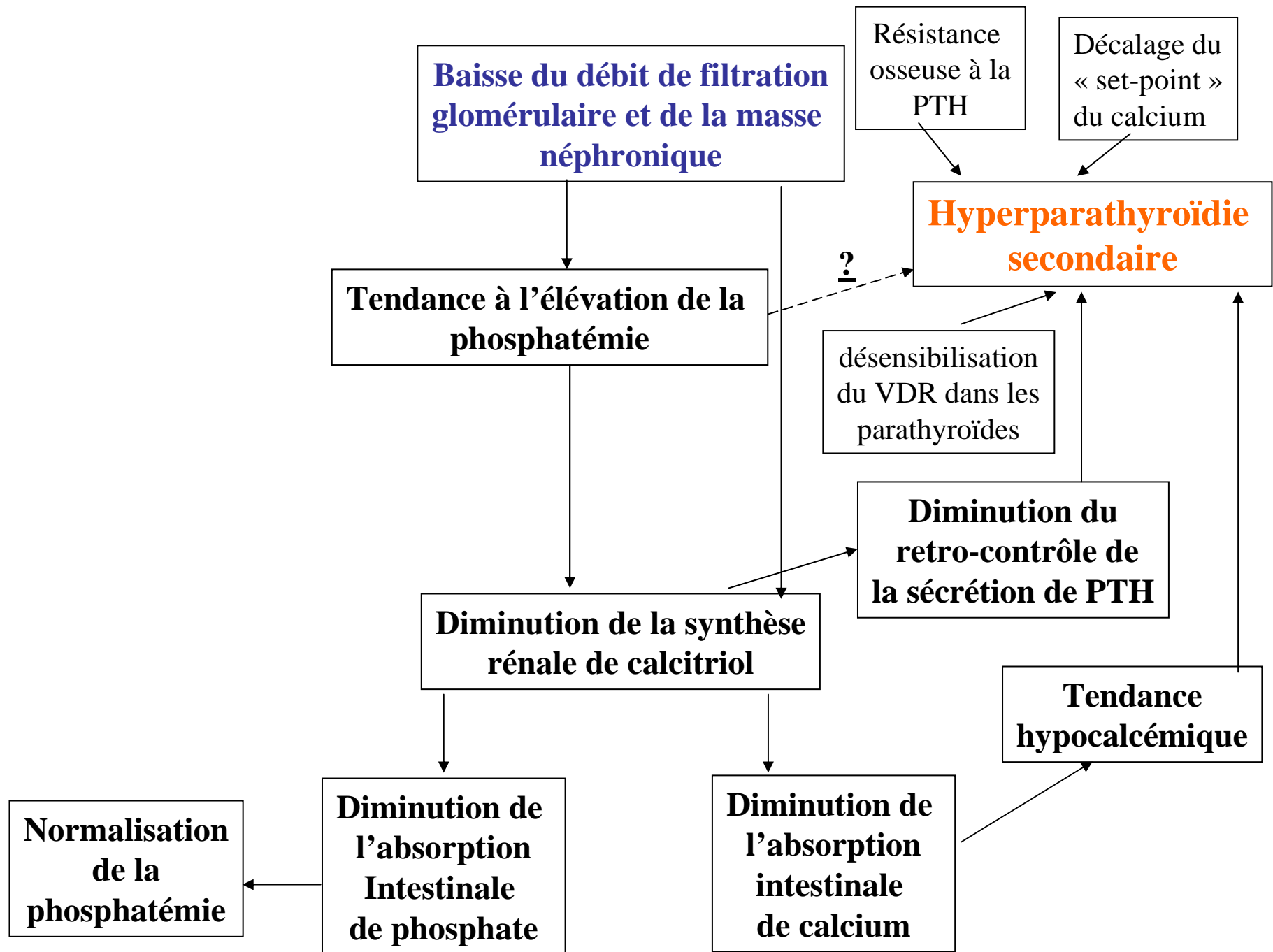
## FGF23, PTH and Phosphorus Metabolism in the Chronic Renal Insufficiency Cohort

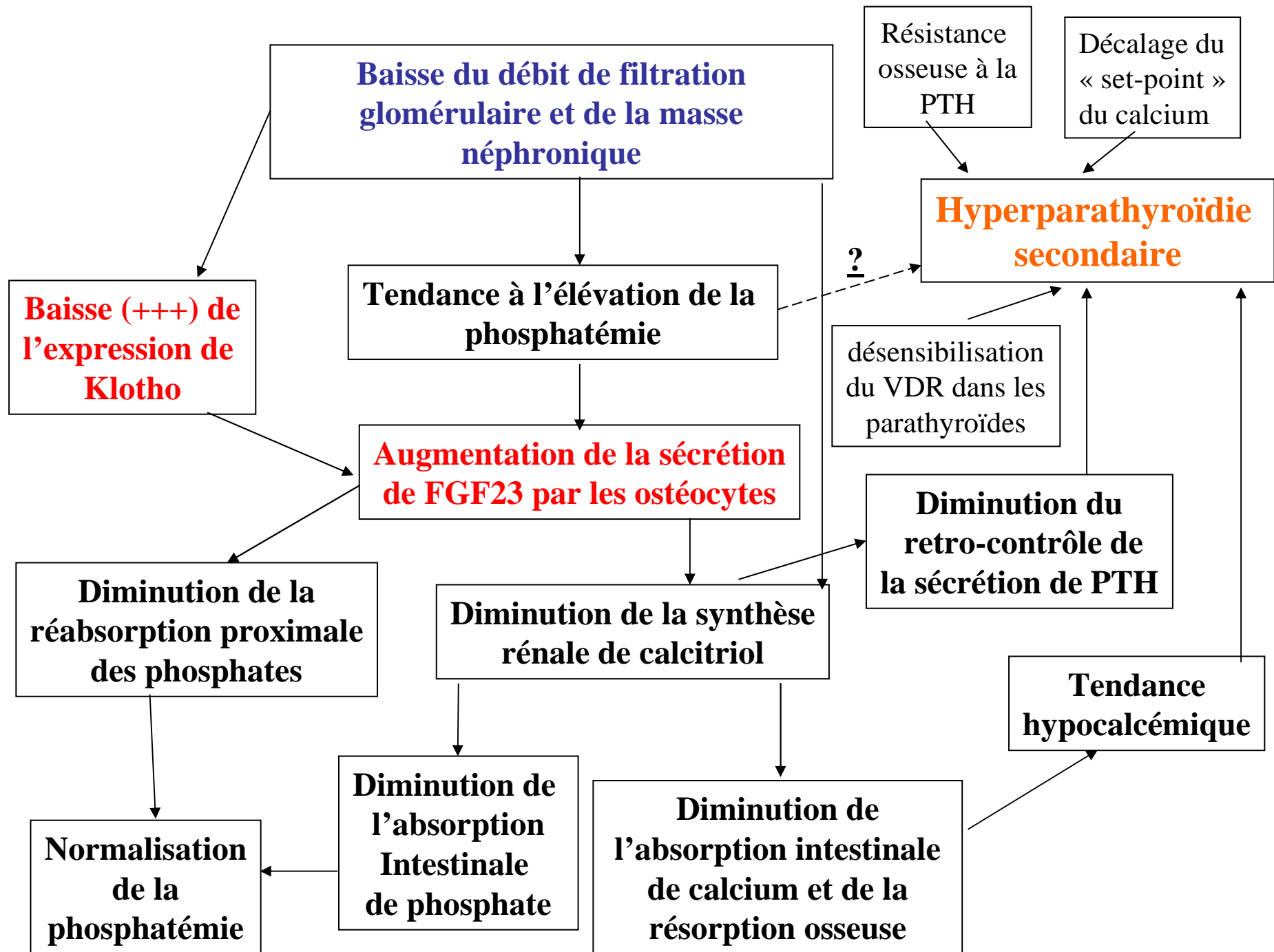
Tamara Isakova<sup>1</sup>, Patricia Wahl<sup>1</sup>, Gabriela Vargas<sup>1</sup>, Orlando M. Gutiérrez<sup>1</sup>, Julia Scialla<sup>2</sup>, Huiliang Xie<sup>3</sup>, Dina Appleby<sup>4</sup>, Lisa Nessel<sup>4</sup>, Keith Bellovich<sup>5</sup>, Jing Chen<sup>6,7</sup>, Lee Hamm<sup>7</sup>, Crystal Gadegbeku<sup>8</sup>, Edward Horwitz<sup>9</sup>, Raymond R. Townsend<sup>10</sup>, Cheryl A. M. Anderson<sup>3</sup>, James P. Lash<sup>11</sup>, Chi-yuan Hsu<sup>12</sup>, Mary B. Leonard<sup>4,13</sup>, and Myles Wolf<sup>1</sup> On Behalf of the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group



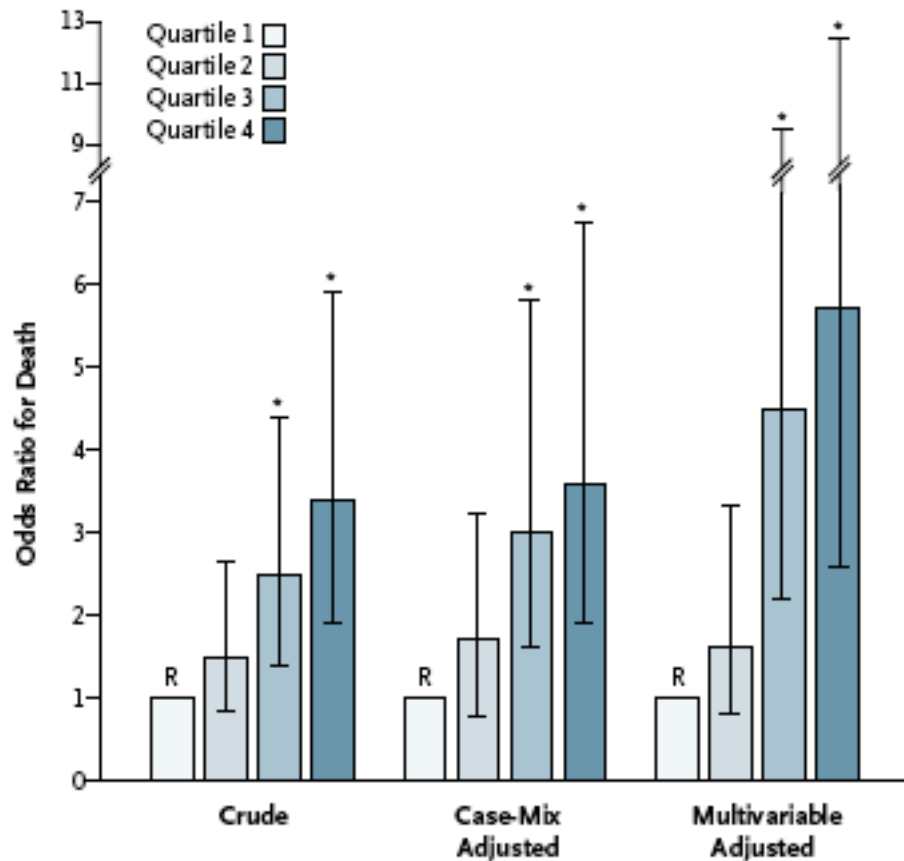




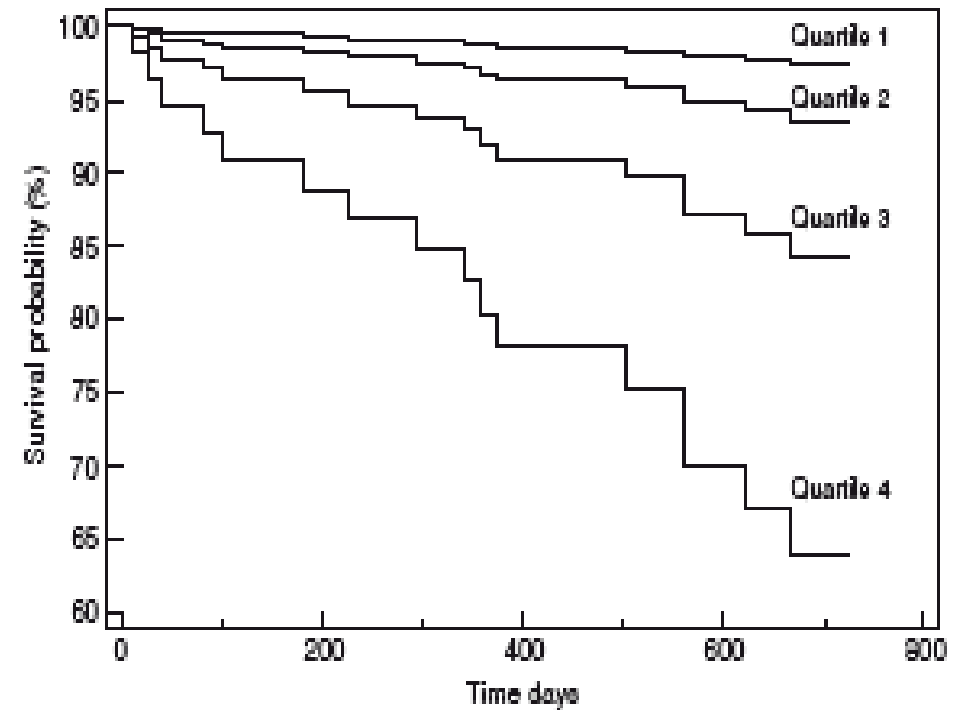




# FGF23 ET MORTALITÉ EN DIALYSE

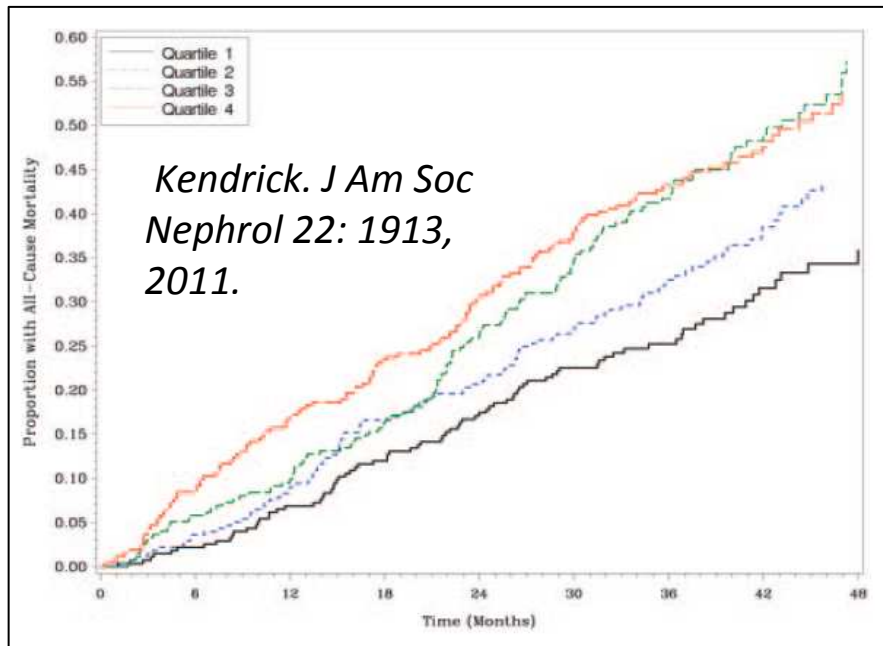


*Gutiérrez N Engl J Med 2008, 359;584*

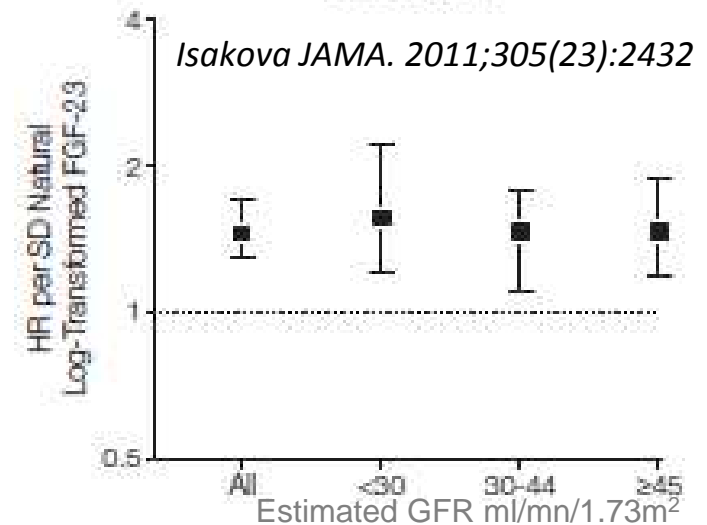
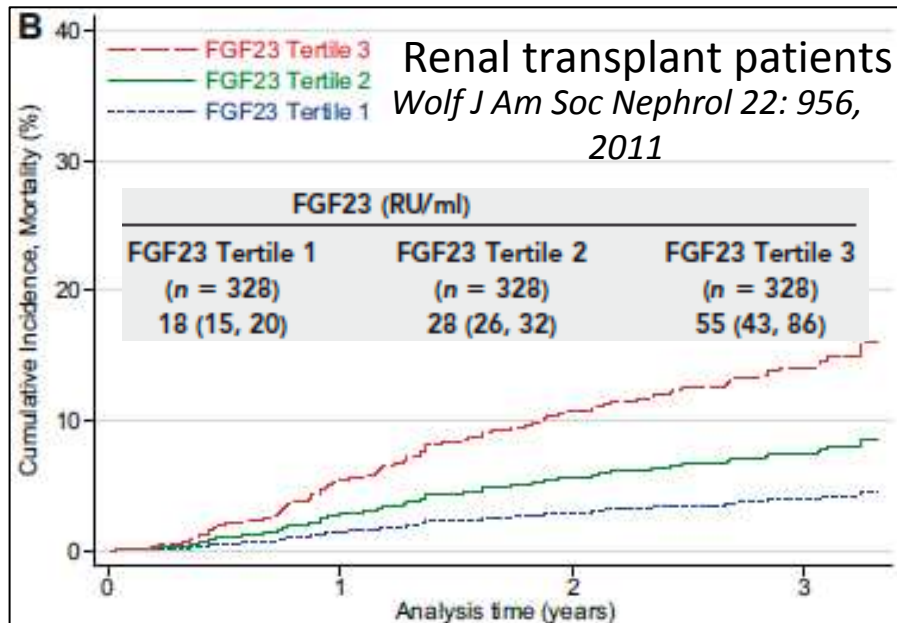
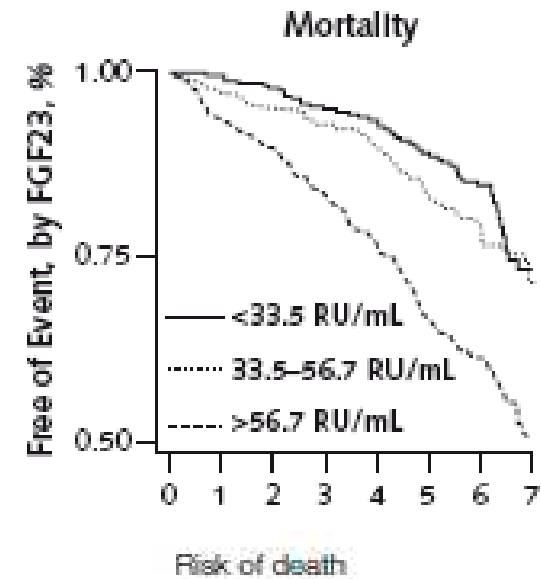


*Jean NDT 2009 24: 2792*

# ASSOCIATION FGF23-MORTALITÉ DANS MRC



*Parker Ann Intern Med. 2010*



No. of Participants	3879	758	1472	1649
FGF-23, RU/mL	145	258	161	105
No. of Events	266	79	108	79
Incidence	20.3	31.6	22.0	13.8

## FGF23 ET MORBIDITÉ CARDIOVASCULAIRE

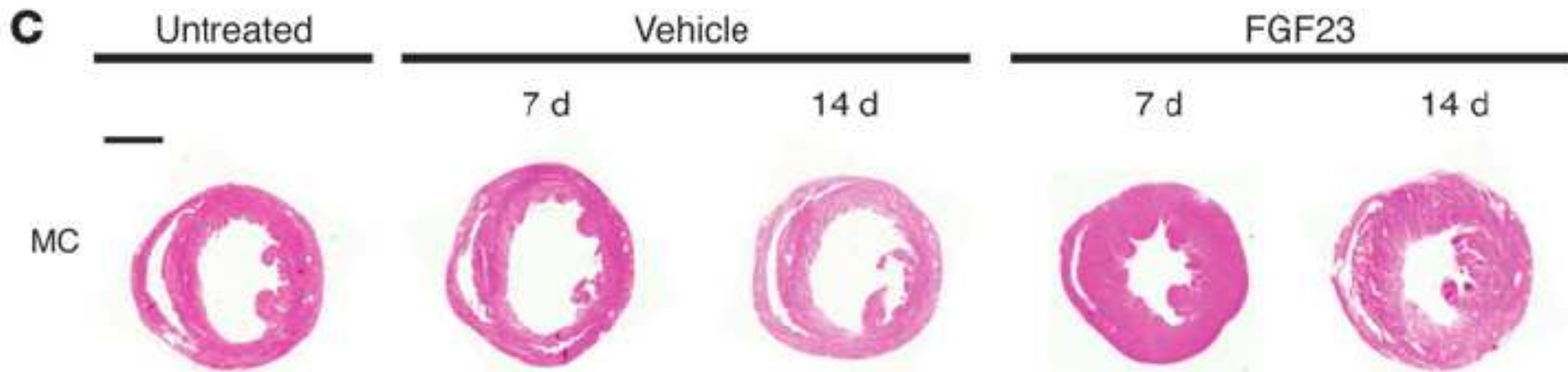
Chez des patients avec MRC (dialysés ou non) les concentrations élevées de FGF23 sont associées à un risque accru de:

- Mortalité cardio-vasculaire
- Infarctus du myocarde
- Accident vasculaire cérébral
- Hypertrophie ventriculaire gauche
- Baisse de la fraction d'éjection
- Fibrillation auriculaire
- Calcifications vasculaires (mais controversé)
- Angioplastie, stent, amputation des membres inférieurs

*(Seiler NDT 2010. Kanbay CJASN 2010. Gutierrez Circulation. 2009;119:2545. Seiler European Heart Journal 2011. Parker Ann Intern Med. 2010;152:640. Kendrick. J Am Soc Nephrol 22: 1913, 2011. Plischke Eur J Clin Invest 2012, 46; 649. Smith AJKD 2012 in press)*

**Comme toujours avec les études observationnelles, il faut poser la question de la causalité : le FGF23 est-il « témoin » ou « coupable » de ces associations ?**

# LE FGF23 INDUIT UNE HYPERTROPHIE CARDIAQUE EN L'ABSENCE DE KLOTHO



Faul. *The Journal of Clinical Investigation*, 2011

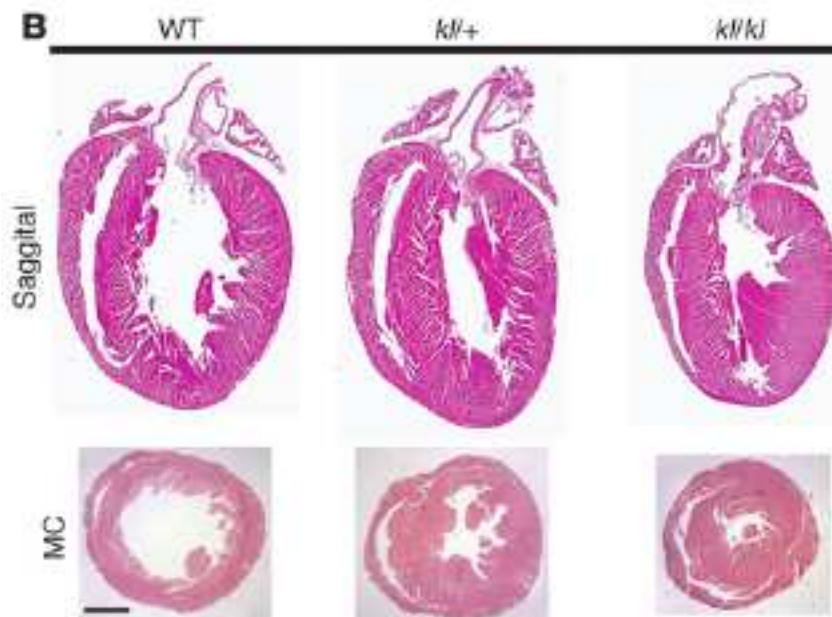
Downloaded on December 9, 2013. [The Journal of Clinical Investigation](http://www.jci.org/articles/view/46122). More information at [www.jci.org/articles/view/46122](http://www.jci.org/articles/view/46122)



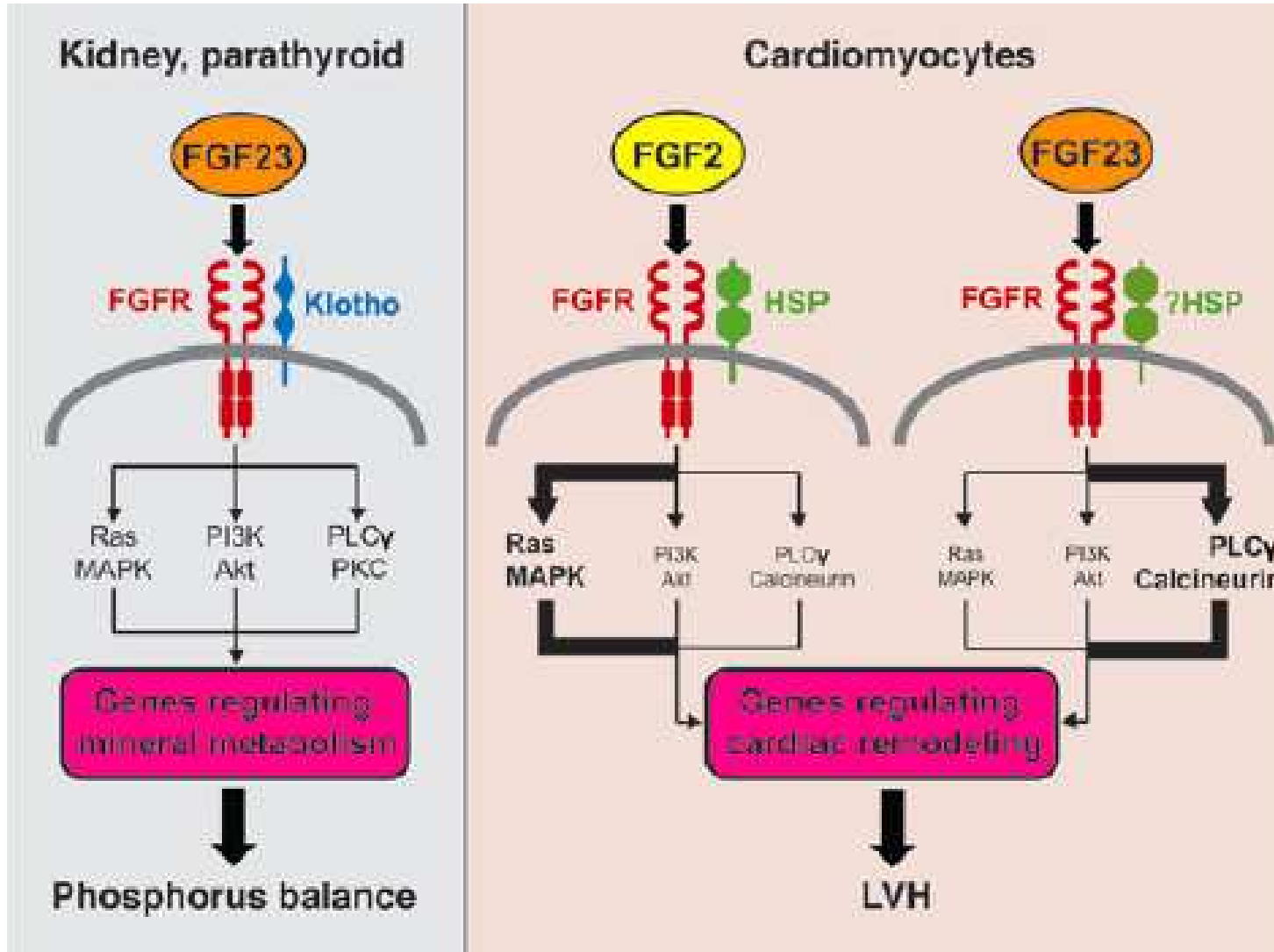
Research article

## FGF23 induces left ventricular hypertrophy

Christian Faul,<sup>1,2</sup> Ansel P. Amaral,<sup>1,2</sup> Behzad Oskoueï,<sup>3</sup> Ming-Chang Hu,<sup>4,5,6</sup> Alexis Sloan,<sup>1,2</sup> Tamara Isakova,<sup>1</sup> Orlando M. Gutiérrez,<sup>7</sup> Robier Aguilon-Prada,<sup>1</sup> Joy Lincoln,<sup>8</sup> Joshua M. Hare,<sup>3</sup> Peter Mundel,<sup>9</sup> Azorides Morales,<sup>10</sup> Julia Scialla,<sup>1</sup> Michael Fischer,<sup>11,12</sup> Elsayed Z. Soliman,<sup>13</sup> Jing Chen,<sup>14</sup> Alan S. Go,<sup>15</sup> Sylvia E. Rosas,<sup>16</sup> Lisa Nessel,<sup>17</sup> Raymond R. Townsend,<sup>16</sup> Harold I. Feldman,<sup>16,17</sup> Martin St. John Sutton,<sup>18</sup> Akinlolu Ojo,<sup>19</sup> Crystal Gadegbeku,<sup>20</sup> Giovana Seno Di Marco,<sup>21</sup> Stefan Reuter,<sup>21</sup> Dominik Kentrup,<sup>21</sup> Klaus Tiemann,<sup>22</sup> Marcus Brand,<sup>21</sup> Joseph A. Hill,<sup>4,23</sup> Orson W. Moe,<sup>4,6,24</sup> Makoto Kuro-o,<sup>6,25</sup> John W. Kusek,<sup>26</sup> Martin G. Keane,<sup>18</sup> and Myles Wolf<sup>1</sup>



## EFFETS ON & OFF-TARGET DU FGF23



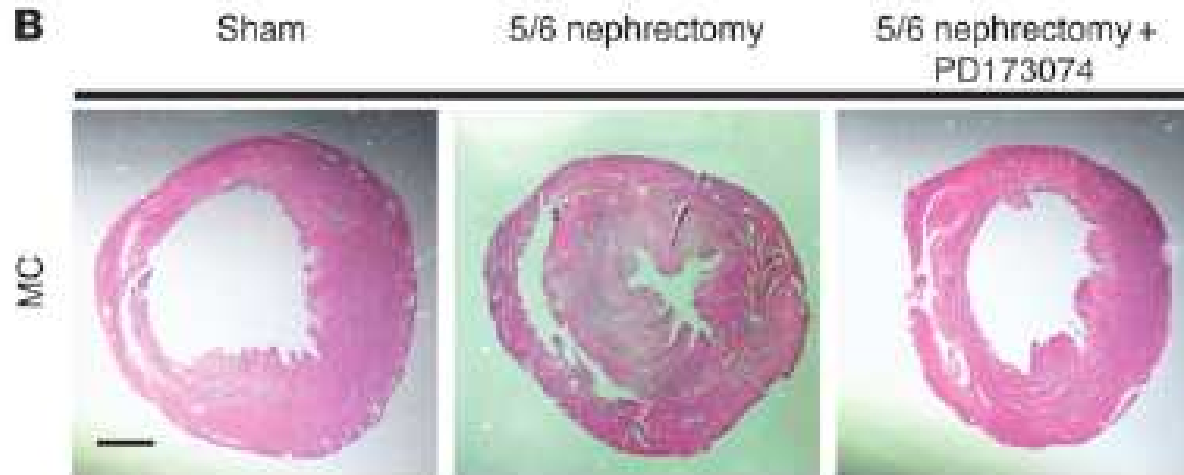
Quel(s) fragment(s) du FGF23 se lie(nt) au FGFR?

HSP =  
Heparan Sulfate  
Proteoglycans  
=  
Co-recepteur  
(avec FGFR)  
de FGF2  
dans les  
cardiomyocytes



# UN INHIBITEUR DES FGFR DIMINUE L'HYPERTROPHIE CARDIAQUE

*Faul. The Journal of Clinical Investigation, 2011*



	Sham (n = 6)	5/6 nephrectomy	
		Vehicle (n = 6)	PD173074 (n = 6)
Serum creatinine (mg/dl)	0.24 ± 0.01	0.46 ± 0.04 <sup>A</sup>	0.49 ± 0.07 <sup>A</sup>
Blood urea nitrogen (mg/dl)	16.5 ± 0.7	39.8 ± 8.2 <sup>A</sup>	30.3 ± 4.3 <sup>A</sup>
Creatinine clearance (ml/min/100 g)	0.91 ± 0.1	0.35 ± 0.1 <sup>A</sup>	0.39 ± 0.1 <sup>A</sup>
Systolic blood pressure (mmHg)	135 ± 4	197 ± 9 <sup>A</sup>	208 ± 13 <sup>A</sup>
FGF23 (RU/ml)	119 (37–163)	1,497 (377–10,452) <sup>A</sup>	1,136 (370–5,097) <sup>A</sup>

Values are reported as mean ± SEM or median (25th–75th percentiles). <sup>A</sup>P < 0.05, compared with sham.

La diminution du FGF23 plasmatique prévient-elle l'hypertrophie cardiaque et la surmortalité chez l'homme?

# Stratégies thérapeutiques pour diminuer les concentrations plasmatiques de FGF23 chez l'IRC

## Manipulations diététiques

(baisser apports PO<sub>4</sub>, protéines végétales versus animales...)

## Chélateurs des phosphates (non calciques)

## Cinacalcet dans l'IRC terminale

Favoriser la sécrétion de fragments inactifs versus FGF23 intact  
(par ex. inhibiteurs de GALNT3)

## Inhibition de FGF23

- Ac bloquants anti FGF23 dans l'insuffisance rénale: hyperphosphatémie, hypercalcémie, calcifications tissulaires, décès
- Inhibiteurs FGFRs: idem + augmentation de FGF23

*Yanochko (2013) Toxicological Sciences. In press*

(Ac anti-FGF23 et inhibiteurs FGFR en expérimentation humaine dans XLH).

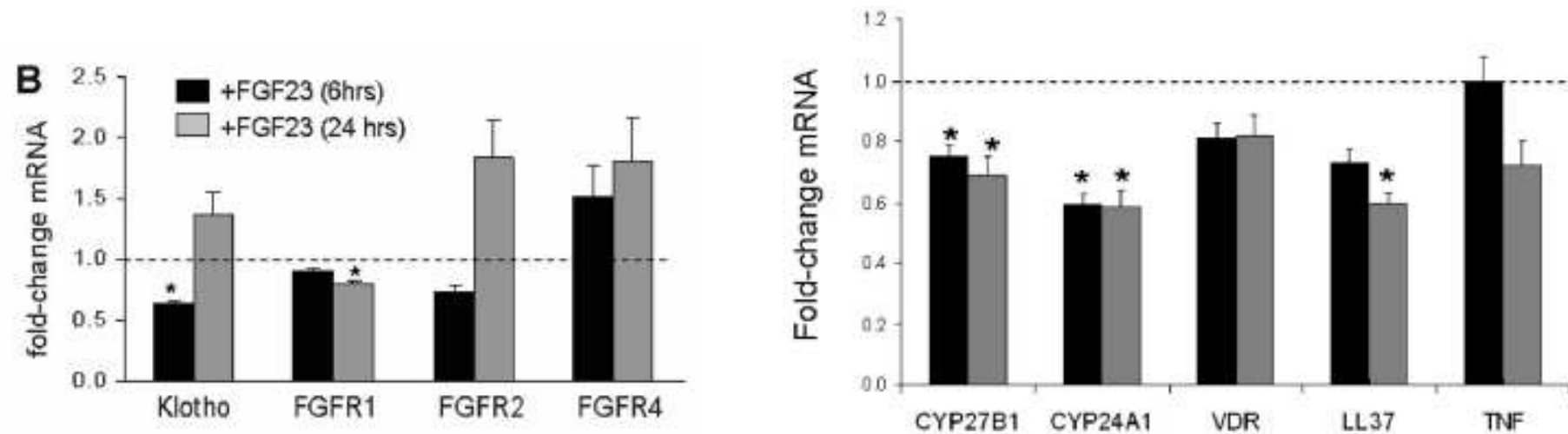
## Fibroblast Growth Factor 23 Inhibits Extrarenal Synthesis of 1,25-Dihydroxyvitamin D in Human Monocytes

Justine Bacchetta,<sup>1,2</sup> Jessica L Sea,<sup>1</sup> Rene F Chun,<sup>1</sup> Thomas S Lisse,<sup>1</sup> Katherine Wesseling-Perry,<sup>2</sup> Barbara Gales,<sup>2</sup> John S Adams,<sup>1</sup> Isidro B Salusky,<sup>2</sup> and Martin Hewison<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UCLA Orthopaedic Hospital, Department of Orthopaedic Surgery, Orthopedic Hospital Research Center, David Geffen School of Medicine, University of California at Los Angeles, Los Angeles, CA, USA

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, David Geffen School of Medicine, University of California at Los Angeles, Los Angeles, CA, USA

Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 28, No. 1, January 2013, pp 46–55



# Jusqu'où va-t-il monter ce facteur ?



**En attendant vous pouvez  
faire doser le FGF23 dans  
des labos spécialisés.**

L'indication = diabète phosphaté (ou suspicion) = patients hypophosphatémiques  
(avec TmP/DFG bas) et normo-calcémiques, avec PTH N ou haute.

Bien faire attention à éliminer toutes les autres causes d'hyperparathyroïdie  
(secondaire mais aussi primitive normo-calcémiques – attention aux « normes » de la PTH)  
et à documenter la fonction rénale et une éventuelle carence en fer. Attention aux faux positifs  
(discuter avec le biologiste)

Tous les diabètes phosphatés ne se présentent pas avec un FGF23 élevé  
(cf : Laroche M et al. Calcif Tissue Int 2009)

Merci pour votre  
attention