



**HAL**  
open science

## Physiologie de l'absorption intestinale du phosphore chez l'animal

Jp Barlet, Mj Davicco, Véronique Coxam

► **To cite this version:**

Jp Barlet, Mj Davicco, Véronique Coxam. Physiologie de l'absorption intestinale du phosphore chez l'animal. *Reproduction Nutrition Development*, 1995, 35 (5), pp.475-489. hal-00899768

**HAL Id: hal-00899768**

**<https://hal.science/hal-00899768>**

Submitted on 11 May 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## Physiologie de l'absorption intestinale du phosphore chez l'animal

JP Barlet, MJ Davicco, V Coxam

INRA-Theix, laboratoire croissance et métabolismes des herbivores,  
métabolisme minéral et ostéogenèse, 63122 Saint-Genès-Champanelle, France

(Reçu le 11 janvier 1995; accepté le 30 mai 1995)

**Résumé** — Chez la plupart des monogastriques, l'absorption intestinale des ions phosphates s'effectue essentiellement au niveau jéjunal, l'iléon et le duodénum étant le siège d'une absorption beaucoup plus réduite. Alors que chez le cheval un peu de phosphore est absorbé au niveau du côlon, chez les ruminants une fraction pouvant représenter le quart du phosphore absorbé est captée au niveau des réservoirs gastriques. L'absorption s'effectue selon un processus passif ou actif, dont l'importance respective dépend de la concentration intraluminaire en phosphate. Au niveau de la bordure en brosse entérocytaire des monogastriques, il existe probablement un cotransporteur protéique des ions phosphates et sodium, mais la séquence aminée de celui-ci n'a pas encore été déterminée. Chez les espèces où cette absorption du phosphore a été étudiée, elle augmente dans les jours qui suivent la naissance, puis diminue avec l'âge. Elle est modulée par certains facteurs endocriniens parmi lesquels le calcitriol, la triiodothyronine et l'hormone somatotrope semblent jouer les rôles les plus importants. Si les mécanismes contrôlant la réabsorption tubulaire des phosphates (et, ainsi, la phosphaturie) ont été bien étudiés chez les monogastriques, chez les ruminants la régulation de la sécrétion salivaire des phosphates (principale voie d'excrétion de ces ions chez ceux-là) n'a fait l'objet que de quelques travaux. De plus, outre son intérêt cognitif, l'étude de l'absorption intestinale des phosphates est également importante d'un point de vue finalisé : mieux connue, elle pourrait sans doute être mieux maîtrisée, ce qui permettrait probablement de diminuer le prix de revient des compléments minéraux distribués aux animaux, compléments dont le phosphore représente l'élément le plus coûteux.

**phosphore / calcium / absorption intestinale / nutrition**

**Summary** — **Intestinal absorption of inorganic phosphorus.** *In most mammalian species inorganic phosphorus (P) is absorbed at the duodenal and jejunal level. However in horses some P is absorbed from the large intestine, whereas in ruminant animals some absorption also takes place in the forestomachs. The structure of the putative phosphate-sodium carrier of the brush border from enterocytes still awaits identification. P absorption is modulated both by endocrine (calcitriol, triiodothyronine) and nutritional factors (minerals of the diet, chemical form of phosphorus). Regulation of salivary P secretion, intestinal absorption of P in ruminants, and its adaptation to diets high or low in P are still poorly understood. Such studies would probably help to decrease the cost of P supplementation in farm animals.*

**inorganic phosphorus / calcium / intestinal absorption / nutrition**

## INTRODUCTION

Chez tous les êtres vivants, le phosphore (P) est un facteur essentiel de la croissance et de la multiplication cellulaires. Chez les vertébrés, la phosphatémie du fœtus, du nouveau-né et du jeune est supérieure à celle mesurée chez les individus adultes ou sénescents (McCance et Widdowson, 1961). Ce phénomène pourrait être considéré comme une réponse physiologique à l'augmentation des besoins en P, déterminés essentiellement par la croissance tissulaire et la minéralisation du squelette (Caversazio et Bonjour, 1992). Si la phosphatémie fœtale est conditionnée en grande partie par les transferts placentaires de P (Garel, 1993), après la naissance elle dépend surtout de l'excrétion urinaire et de l'absorption intestinale de cet élément. Les processus cellulaires et moléculaires réglant le premier paramètre ont fait l'objet de nombreux travaux et sont actuellement bien connus (Morel et De Rouffignac, 1973 ; Knox et Haramati, 1985 ; Murer *et al*, 1991). Il n'en est pas de même en ce qui concerne ceux déterminant les mouvements de P au niveau entérocytaire. C'est pourquoi cette revue est consacrée aux mécanismes déterminant la capacité d'absorption des phosphates par l'intestin, en fonction des caractéristiques de l'animal et de son état physiologique.

## SITES INTESTINAUX D'ABSORPTION DU PHOSPHORE

Chez le poulet, le rat, le chien, le porc et le mouton, le phosphore est absorbé essentiellement au niveau du jéjunum, l'absorption étant beaucoup plus faible au niveau de l'iléon et du duodénum, pour devenir négligeable dans le gros intestin (Bergeim, 1926 ; Moore et Tyler, 1955 ; Mettardy et Parsons, 1956 ; Pfeffer *et al*, 1970 ; Juan *et al*, 1976 ; Walling, 1978 ; Walton et Gray, 1979 ; Ghi-

shan, 1992). Chez le rat, les travaux récents de Kayne *et al* (1993) ont démontré qu'un tiers du phosphore était absorbé au niveau du duodénum, où le transit est très rapide mais l'absorption très intense. De même, l'iléon terminal, où l'absorption est beaucoup moins intense mais le transit beaucoup plus lent, absorbe autant de P que le duodénum. Chez la souris rachitique, génétiquement hypophosphatémique, l'absorption est surtout diminuée au niveau jéjunal (Brault *et al*, 1988). Le cheval fait exception à cette règle générale puisque, chez celui-ci, une quantité importante de P est sécrétée dans la lumière de la moitié antérieure de l'intestin grêle pour être ensuite absorbée dans la moitié postérieure, le côlon dorsal et le petit côlon constituant les principaux sites d'absorption du phosphore ingéré (Schryver *et al*, 1972).

Le rôle respectif de chaque segment dans ces mécanismes varie au cours du développement : chez des lapereaux de 15 j, un transport actif de P est démontré au niveau du duodénum, du jéjunum proximal et distal et de l'iléon proximal. Chez des animaux de 3 mois ce transport n'existe plus qu'au niveau du duodénum et du jéjunum proximal (Borowitz et Granrud, 1993a).

## MÉCANISMES D'ABSORPTION DU PHOSPHORE

L'étude des mouvements ioniques à travers l'épithélium intestinal est compliquée par l'existence d'une diffusion passive résultant d'une différence de potentiel d'environ 5 mV entre le milieu intérieur et la lumière intestinale, le premier étant électropositif par rapport à la seconde (Minaire et Lambert, 1976). Ainsi, comme la plupart des minéraux majeurs, P peut franchir la barrière intestinale selon un processus de transport passif ou actif, en fonction de la concentration luminale en P à ce niveau.

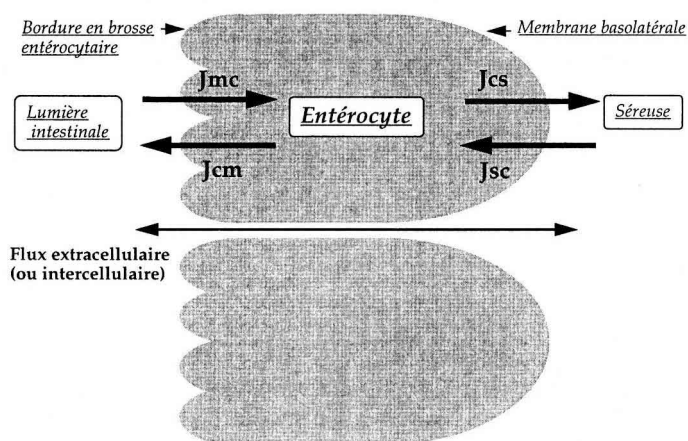
### Diffusion passive

L'étude de l'absorption intestinale du phosphore inorganique chez le rat avait successivement conduit Asano (1960) puis Noble et Matty (1967) à conclure que ce processus était purement passif, puisque les flux mesurés n'étaient pas différents de ceux que l'on pouvait prévoir pour une diffusion passive, calculée selon l'équation d'Ussing (1949). Cependant, même dans des conditions expérimentales favorables, la diffusion de P dans le sens muqueuse-séreuse (fig 1) est toujours faible (Peterlik et Wasserman, 1978 ; Fuchs et Peterlik, 1979), ce qui indique que les jonctions intercellulaires de l'intestin grêle, bien que perméables aux cations tels que  $\text{Na}^+$ , le sont peu aux phosphates, probablement à cause des charges négatives qui inhiberaient la diffusion des ions  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  et  $\text{HPO}_3^-$  par voie intercellulaire. Ces jonctions intercellulaires sont en effet 2 fois plus perméables aux cations monovalents qu'aux anions monovalents (Frizzell et Schultz, 1972). De plus, la différence de potentiel entre la lumière intestinale et le cytoplasme entérocytaire (pôle négatif) étant d'environ 5 mV, ceci limite également la diffusion des anions phos-

phates à l'intérieur de l'entérocyte. Ainsi, la concentration intraluminaire des ions  $\text{HPO}_3^-$  (qui sont les plus nombreux à pH légèrement alcalin) devrait être environ 15 fois supérieure à celle mesurée dans le cytoplasme entérocytaire pour que ceux-ci puissent diffuser passivement malgré la différence de potentiel. Pour les ions  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ , la concentration luminaire devrait être encore 4 fois supérieure à celle du cytoplasme, la concentration intracellulaire des 2 anions étant de l'ordre de la millimole (Cross *et al*, 1990). Étant donné le profil des pH de l'intestin grêle, une diffusion passive des ions phosphates a probablement lieu au niveau du duodénum proximal où le pH acide (légèrement supérieur à 4) favorise la présence des ions  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  qui pourraient être absorbés selon ce procédé. Au contraire, au niveau du jéjunum et de l'iléon, où à pH 7,5 les ions  $\text{HPO}_3^-$  représentent 80% du phosphate ionisé, l'absorption des phosphates alimentaires ne peut s'effectuer passivement (Cross *et al*, 1990).

Après avoir franchi la bordure en brosse entérocytaire, les phosphates doivent ensuite traverser la membrane basolatérale (fig 1), où la différence de potentiel favorise le transport des anions de l'intérieur de l'en-

**Fig 1.** Représentation schématique des divers flux de phosphore au niveau entérocytaire. Jmc : flux entrant dans l'entérocyte à travers la bordure en brosse ; Jcm : flux sortant de l'entérocyte à travers la bordure en brosse ; Jcs : flux sortant de l'entérocyte à travers la membrane basolatérale ; Jsc : flux entrant dans l'entérocyte à travers la membrane basolatérale ; Jnet : flux net de P absorbé au niveau de l'entérocyte =  $(\text{Jmc} + \text{Jcs}) - (\text{Jsc} + \text{Jcm})$ .



térocyte vers le milieu intercellulaire. La dernière étape de la migration transcellulaire des ions phosphates peut alors s'accomplir par diffusion passive à travers la membrane basolatérale (Cross *et al*, 1990) (tableau I). D'ailleurs, chez le rat, l'absorption jéjunale de P est beaucoup plus intense au 14<sup>e</sup> qu'au 42<sup>e</sup> jour postnatal par suite d'une diffusion passive intercellulaire de P supérieure chez les animaux les plus jeunes (Borowitz et Ghishan, 1985).

### Transport actif

Les travaux de Harrison et Harrison (1961) furent les premiers à suggérer l'existence d'un transport intestinal actif de P car le rapport des concentrations de l'anion entre le milieu intérieur et la lumière intestinale dépassait celui pouvant être induit par la différence de potentiel. Mais la première véritable démonstration de l'existence de ce transport actif fut fournie par Helbock *et al* (1966) qui, après avoir éliminé les gradients électrochimiques (Ussing et Zerahn, 1951), mesurèrent *in vitro* des flux unidirectionnels de P à travers le duodénum de rat.

Un transfert transépithélial actif peut être primairement ou secondairement actif. Dans le premier cas, le transport est alors directement lié au métabolisme cellulaire, par

l'intermédiaire des ATPases par exemple. Dans le second cas, le transport considéré est associé à celui d'une autre substance, et est alors secondairement actif. C'est le cas des transferts intestinaux des glucides liés à celui du sodium (Minaire et Lambert, 1976).

### Au niveau de la bordure en brosse entérocytaire (fig 1)

Berner *et al* (1976) ont étudié la captation des phosphates par des vésicules isolées de la bordure en brosse de l'intestin du rat. Celles-ci contiennent un système de co-transport Na<sup>+</sup>/P permettant l'entrée simultanée du sodium et du phosphate dans l'entérocyte (Hildman *et al*, 1982). Contrairement à ce qui se passe au niveau rénal où 1 ion phosphate bivalent et 2 ions sodium monovalents sont transportés simultanément, au niveau entérocytaire 1 seul anion H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> est associé à un cation Na<sup>+</sup>. Ce résultat diffère de ceux obtenus par d'autres équipes puisque, selon Danisi *et al* (1984a), le passage des ions phosphates dans des vésicules de la bordure en brosse de l'intestin du lapin est Na<sup>+</sup>-dépendant pour des pH variant de 5,7 à 8,1. La vitesse maximale de transport ne varie pas entre pH 6 et pH 6,8 mais diminue beaucoup à pH 7,6. Cette dépendance du pH ne refléterait pas

**Tableau I.** Mouvements de phosphate <sup>a</sup> au niveau de la paroi de l'intestin grêle du rat mâle adulte.

|          | Témoins     | Carencés en vitamine D | Supplémentés en calcitriol <sup>b</sup> |
|----------|-------------|------------------------|---|
| Duodénum | -18,5 ± 2,4 | -18,3 ± 1,8            | +15,0 ± 3,6                             |
| Jéjunum  | -16,4 ± 2,2 | +28,1 ± 7,3            | +80,4 ± 11,1                            |
| Iléon    | -23,0 ± 2,5 | -44,8 ± 6,0            | -12,8 ± 2,0                             |

<sup>a</sup> Flux net en nanomoles par cm<sup>2</sup> et par h ; <sup>b</sup> + 975 pmoles de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Lorsque des rats adultes normaux reçoivent une nourriture ayant une teneur normale en calcium, P et vitamine D, il n'y a apparemment pas de transport actif de P au niveau de l'intestin grêle, mais une sécrétion de cet élément par l'organe dans son entier. Ces résultats indiquent que, chez l'animal adulte, le phosphore peut être absorbé par diffusion passive (d'après Walling, 1978).

une captation sélective des ions mono- ou bivalents, mais modifierait les caractéristiques fonctionnelles du transporteur commun de P et de  $\text{Na}^+$  et, par conséquent, sa capacité à transporter des ions phosphates mono ou bivalents. Selon Shirazi-Beechey *et al* (1988) qui ont étudié la pénétration de P dans des vésicules isolées de la bordure en brosse de l'intestin du poulet, l'affinité de la protéine vectrice de  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  augmenterait lorsque le pH augmente. Enfin, à pH neutre ou acide, les ions phosphates monovalents, comme les bivalents, traverseraient la bordure en brosse du jéjunum humain associés à 2 ions sodium (Borowitz et Ghishan, 1989).

Plusieurs travaux ont eu pour but l'isolement et la purification du transporteur  $\text{Na}^+/\text{P}$  de la bordure en brosse entérocytaire qui est inhibé spécifiquement par certains dérivés des acides gras, sans dégradation de l'activité phosphatase alcaline, qui n'intervient donc pas directement dans le transport de P (Loghman-Adham *et al*, 1987). Cette enzyme pourrait néanmoins jouer un rôle dans l'hydrolyse des esters phosphoriques au niveau de la lumière intestinale et participer ainsi, indirectement, aux phénomènes d'absorption du phosphore (Roubaty et Portmann, 1988). Debiec et Lorenc (1988) ont réussi à identifier une protéine liant  $\text{Na}^+$  et P dans la bordure en brosse de l'intestin du lapin. La chromatographie sur gel a permis d'estimer son poids moléculaire à environ 155 kD. Elle serait constituée de 2 sous-unités de 70 kD. Cette protéine possède une forte affinité pour P ( $K_m$  10  $\mu\text{M}$ ) et fixe aussi énergiquement  $\text{Na}^+$  ( $K_m$  7,5 mM). La liaison de P à cette protéine est inhibée par les acides phosphonocarboxyliques, qui inhibent le transport intestinal de P (Loghman-Adahm *et al*, 1987). L'hypophosphatémie rencontrée chez les souris atteintes de rachitisme résistant à la vitamine D semble résulter d'un défaut de codage du transporteur rénal de P, alors que l'activité du transporteur entérocytaire

(évaluée par  $K_m$  et  $V_{max}$ ) paraît normale. La diminution de la concentration plasmatique des phosphates chez ces animaux résulterait alors essentiellement de la phosphaturie ainsi induite plutôt que d'une diminution de l'absorption intestinale de cet élément (Nakagawa *et al*, 1991). Peerce (1989) a également isolé et purifié de la bordure en brosse de l'intestin du lapin une protéine possédant des sites de liaison pour P et  $\text{Na}^+$ . Cette protéine, réinsérée dans des liposomes, possède la capacité de transporter simultanément P et  $\text{Na}^+$ . Il s'agit là du premier isolement d'une protéine membranaire de l'intestin dotée d'une activité de transport de phosphore (Peerce *et al*, 1993).

#### **Au niveau de la membrane basolatérale (fig 1)**

Le transport de P du cytoplasme entérocytaire vers le milieu extracellulaire (flux Jcs ; fig 1) semble pouvoir s'effectuer selon un processus de diffusion passive, du fait de l'existence d'un gradient électrochimique. En accord avec cette hypothèse, Danisi *et al* (1984b) ont pu mettre en évidence un transport de P indépendant de celui de  $\text{Na}^+$  dans des vésicules de membranes basolatérales d'entérocytes murins. Cependant, Kikuchi et Ghishan (1987) ont montré qu'il existait un transport de P dépendant de celui de  $\text{Na}^+$ , et stimulé par l'ATP, dans des vésicules de membranes basolatérales d'entérocytes humains. Les 2 mécanismes (diffusion passive et transport actif) pourraient donc intervenir pour permettre le passage des ions phosphates à travers la membrane entérocytaire basolatérale (tableau I).

#### **RÉGULATION HORMONALE DE L'ABSORPTION INTESTINALE DES PHOSPHATES**

Les bilans métaboliques réalisés au cours des années 1930 avaient déjà démontré

qu'il existait une certaine régulation de l'absorption intestinale des phosphates, faisant intervenir en particulier la vitamine D (Harris et Innes, 1931 ; Nicolaysen, 1937).

### **Vitamine D**

L'effet de cette vitamine sur l'absorption intestinale des phosphates, chez les mammifères (Harrison et Harrison, 1961) comme chez les oiseaux (Wasserman et Taylor, 1973), est bien connu depuis plus d'un quart de siècle. D'ailleurs, chez le porc, une forme de rachitisme transmis héréditairement par voie récessive et caractérisé par une faible absorption intestinale du calcium et du phosphore peut être facilement guérie par traitement à la vitamine D (Brandis *et al*, 1987).

Il a également été démontré que la vitamine D accroît l'absorption phosphatée par un processus différent de celui contrôlant le transport calcique. En effet, *in vitro*, l'effet stimulant de la vitamine D sur l'absorption de P chez le rat est plus intense au niveau du jéjunum que du duodénum, alors que cet effet est inversé pour l'absorption calcique (Kowarski et Schachter, 1969). Il en est de même *in vivo* chez le poulet (Hurwitz et Bar, 1972).

Chez celui-ci, la supplémentation en vitamine D après une carence au cours des 4 sem suivant l'éclosion stimule l'absorption intestinale de P, essentiellement au niveau du jéjunum et de l'iléon. Le transport de P à travers la paroi iléale fait intervenir un processus saturable. Il est diminué par l'arsenic et par les inhibiteurs de la glycolyse, et dépend de la concentration extracellulaire en Na<sup>+</sup> (Wasserman et Taylor, 1973 ; Taylor, 1974). Au niveau jéjunal, seule la vitesse maximale de transport est accrue par la vitamine D ; en revanche, l'absorption est diminuée par l'absence d'oxygène, ce qui indique que le processus est énergie-dépendant. Le transfert de P de l'entérocyte vers la séreuse semble s'effectuer par

diffusion, indépendamment de la présence ou de l'absence de vitamine D (Peterlik et Wasserman, 1978). Si la plupart des précédents résultats ont été obtenus sur des anses intestinales éversées, l'utilisation de vésicules isolées de la bordure en brosse entérocytaire a permis de démontrer qu'une supplémentation en calcitriol chez des poulets carencés en vitamine D pouvait faire plus que doubler la captation intravésiculaire des phosphates (Fuchs et Peterlik, 1979 ; Matsumoto *et al*, 1980). De plus, Fuchs *et al* (1984) ont pu démontrer que le transfert de P (par un transporteur ?) à l'intérieur des vésicules augmentait proportionnellement à la dose de vitamine D, même lorsque les concentrations de Na<sup>+</sup> à l'intérieur et à l'extérieur des vésicules étaient identiques. Ceci prouve que, dans ce cas, le transport phosphaté n'est pas lié à un gradient sodé. Ce résultat constitue un argument supplémentaire en faveur d'un effet stéroïdien sur le nombre et/ou la mobilité des transporteurs de P dans la bordure en brosse entérocytaire (Cross *et al*, 1990). Toutefois, il n'exclut pas une augmentation simultanée de la diffusion passive de P dans le sens séreuse-muqueuse (Jungbluth et Binswanger, 1989). Chez le jeune rat carencé en vitamine D dès la naissance (issu d'une mère elle-même carencée), une supplémentation en 1,25-dihydroxycholecalciférol augmente la perméabilité aux phosphates à la fois au niveau de la bordure en brosse et des membranes basolatérales de l'entérocyte (effet liponomique) (Ghishan, 1992).

Le calcitriol stimulant à la fois l'absorption intestinale du calcium (Ca) et du phosphore pourrait agir de la même façon ou indépendamment sur les 2 paramètres. Bien que la dernière hypothèse soit la plus plausible (Walling et Lee, 1979), la teneur de la ration en Ca intervient sur l'utilisation de P. Ainsi, chez le porc, l'absorption de P en valeur absolue (g/j) ou relative (% ingéré) tend à augmenter avec les apports (Vip-

perman *et al*, 1974 ; Hemmer, 1982). Cependant, chez le rat, une diminution de la teneur de la ration en Ca ou en P élève les concentrations plasmatiques en calcitriol et accroît ainsi l'absorption intestinale de P (Peterlik et Wasserman, 1980). Plusieurs travaux (Quamme, 1985 ; Caversazio *et al*, 1987 ; Danisi *et al*, 1990) ont montré qu'une restriction alimentaire en P ne modifiait pas les liaisons de celui-ci au transporteur membranaire intestinal, mais augmentait la  $V_{\max}$  du transport, comme le fait le calcitriol. Bien que chez le rat adulte l'adaptation de l'absorption intestinale de P paraisse indépendante des concentrations plasmatiques de calcitriol (Ambrecht, 1990), les résultats précédents laissent supposer que la restriction s'exerce bien par l'intermédiaire de ce métabolite ou, plus précisément, par celui de ses récepteurs intestinaux. Selon Massaro *et al* (1983), l'ingestion d'un aliment pauvre en Ca (0,02%) et contenant 0,30% de P multiplie par un facteur 5 les concentrations plasmatiques en calcitriol qui passent de 100 à 500 pg/ml, mais n'a pas d'effet sur les récepteurs du calcitriol de l'intestin proximal. Par ailleurs, des rats carencés en vitamine D, soumis pendant 3 sem à une alimentation très pauvre en Ca (0,002%) et renfermant 0,34% de P, présentaient des concentrations plasmatiques en calcitriol 6 fois supérieures (181 vs 27 pg/ml) à celle des rats recevant un régime standard (Ca 1,2% ; P 0,9%). De même, le nombre de sites duodénaux et jéjunaux de liaison spécifique du calcitriol était multiplié respectivement par 3 et 2,5 (33 vs 99 et 34 vs 85 fmol/mg de protéine) (Favus *et al*, 1988). Les divergences de résultats entre ces 2 expérimentations pourraient être dues au fait que Massaro *et al* (1983) maintenaient la même teneur alimentaire en P (0,30%), alors que celle-ci diminuait de 0,9 à 0,34% selon le protocole de Favus *et al* (1988). À notre connaissance, jusqu'à présent, il n'existe malheureusement aucun travail où seule la teneur en P de la ration aurait varié.

Il faut également signaler que, lorsque le rapport Ca/P de la ration devient supérieur à 3 (ce qui n'est pas exceptionnel chez les ruminants), il peut se former dans la lumière intestinale des complexes phosphocalciques difficilement absorbables, qui diminuent d'autant la disponibilité de P (McDowell, 1992), indépendamment des effets du calcitriol.

Le récepteur intestinal du calcitriol a été isolé et purifié dans le cytoplasme des entérocytes aviaires (Pike et Haussler, 1979) et mammaliens (Feldman *et al*, 1979). Sa phosphorylation joue un rôle essentiel dans la régulation de la transcription induite par ce stéroïde au niveau intestinal (Brown et De Luca, 1990). Cependant, même s'il est bien démontré que la  $1\alpha$ -hydroxyvitamine D3 et la  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamine D3 augmentent l'absorption intestinale des phosphates chez l'homme (Brickman *et al*, 1977), les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans cette stimulation des transports membranaires de P sont beaucoup moins bien connus que ceux intervenant dans les transferts calciques (Bikle *et al*, 1981).

Seuls quelques rongeurs semblent échapper, partiellement ou totalement, à ce contrôle de l'absorption intestinale des phosphates par la vitamine D. Ainsi, chez le lapin, bien que l'injection de calcitriol augmente le transport de P dépendant de celui de  $\text{Na}^+$  dans des vésicules de bordure en brosse entérocytaire (Hildman *et al*, 1982), une carence chronique en vitamine D n'a pas d'effet significatif sur l'absorption intestinale du calcium et du phosphore, alors qu'elle diminue de façon importante l'excrétion urinaire de ces minéraux (Bourdeau *et al*, 1986). En outre, il existe 2 espèces de campagnols (*Heterocephalus glaber* et *Cryptomys damarensis*) qui, du fait de leur mode de vie souterrain et de leur régime alimentaire à base de racines, sont spontanément et chroniquement carencés en vitamine D. Le coefficient d'uti-



lisation digestive apparente de Ca et de P est néanmoins très élevé chez ces animaux. Il est seulement indirectement augmenté par une supplémentation vitaminique, qui accroît l'ingestion calcique et phosphatée en augmentant les quantités de nourriture consommée (Buffenstein et Yahav, 1991 ; Skinner *et al*, 1991 ; Yahav *et al*, 1993). L'exposition de ces campagnols à la lumière solaire pendant 10 h élève les concentrations plasmatiques en calcitriol sans modifier l'absorption intestinale de P ou de Ca, qui s'effectue essentiellement par diffusion passive (Pitcher *et al*, 1994).

### **Hormones thyroïdiennes**

Si la calcitonine ne semble pas avoir d'effet important sur l'absorption intestinale de Ca et de P (Barlet, 1982), les hormones thyroïdiennes iodées exercent un contrôle important sur celle de ce dernier élément.

La triiodothyronine (T<sub>3</sub>) stimule le transfert de P à travers la bordure en brosse entérocytaire vraisemblablement par l'intermédiaire d'une augmentation du nombre des transporteurs puisqu'il peut être bloqué par un inhibiteur de la synthèse protéique tel que la cycloheximide (Cross *et al*, 1986). Il est encore actuellement impossible de préciser si les gènes codant pour un transporteur simultané de Na<sup>+</sup> et de P sont activés par le calcitriol et la T<sub>3</sub>, ou s'il existe 2 transporteurs différents dans la bordure en brosse, codés par des gènes répondant spécifiquement à chaque hormone (Cross *et al*, 1990). Néanmoins, selon Borowitz et Granrud (1993b) chez des lapereaux de 28 j, une seule dose pharmacologique de thyroxine (2 mg/kg de poids vif) inhibe le transport de P associé à celui de Na<sup>+</sup> à travers des vésicules de la bordure en brosse intestinale, en diminuant la V<sub>max</sub>, sans modifier l'affinité du transporteur pour P ou Na<sup>+</sup>.

### **Autres influences hormonales**

La cortisone peut stimuler l'absorption intestinale de P indépendante de la vitamine D et, comme les hormones iodées, elle peut potentialiser l'effet stimulant du calcitriol sur ce paramètre (Corradino, 1979 ; Yeh et Aloia, 1984).

L'insuline seule ne contrôle pas directement l'absorption intestinale de P mais, comme la cortisone, elle est capable de potentialiser l'effet du calcitriol (Wang *et al*, 1993).

L'hormone parathyroïdienne (PTH) ne contrôle pas directement l'absorption de P (Walling, 1978), mais est cependant capable d'accroître la synthèse rénale de 1,25-dihydroxycholécalférol (Garabédian *et al*, 1972) et, par suite, la captation de P (Fleet *et al*, 1994).

L'hormone somatotrope (GH) stimule l'absorption calcique et phosphatée intestinale. Ceci a été démontré chez le rat (Fleet *et al*, 1994) et chez le porc (Denis *et al*, 1994). Comme la stimulation de l'absorption calcique (Bruns *et al*, 1983 ; Wongsurawat *et al*, 1984 ; Yeh et Aloia, 1984), celle de l'absorption phosphatée pourrait également résulter d'une synthèse accrue de calcitriol sous GH (Spanos *et al*, 1978). Néanmoins, la stimulation par GH de la captation de P par une lignée entérocytaire (CaCo-2) *in vitro* est indépendante des concentrations en calcitriol du milieu, mais proportionnelle à celles d'IGF-1 (Fleet *et al*, 1994). L'effet de GH sur l'absorption de P pourrait donc faire intervenir calcitriol et/ou IGF-1.

### **UTILISATION DIGESTIVE DU PHOSPHORE CHEZ LES RUMINANTS**

Depuis les premières expériences de bilans réalisés sur bovins avec emploi de <sup>32</sup>P (Kleiber *et al*, 1951), divers travaux (Guéguen, 1963, 1965 ; Young *et al*, 1966a et b ; Com-

père *et al*, 1967 ; Boxebeld *et al*, 1983 ; Braithwaite, 1984a ; Challa *et al*, 1989) ont permis de connaître les principales voies du métabolisme phosphaté chez les ruminants. Ceux-ci se caractérisent essentiellement par la sécrétion d'une quantité importante de P dans la salive et par l'absorption d'une fraction non négligeable de cet élément au niveau des réservoirs gastriques (*cf* revues Yano *et al*, 1991 ; Care, 1994).

### **Sécrétion salivaire de phosphore**

Chez les ruminants, la sécrétion salivaire représente la voie la plus importante de l'excrétion endogène de P. La voie urinaire est secondaire, notamment avec les régimes riches en parois végétales. Chez le mouton, les concentrations plasmatiques et salivaires de P sont corrélées positivement (Tomas *et al*, 1967 ; Scott et Beastall, 1978). Les phosphates salivaires assurent dans le rumen un apport de P sous une forme disponible pour couvrir les besoins des microorganismes, et ils contribuent à maintenir les conditions physicochimiques du milieu dans une zone favorable à la digestion microbienne (Durand et Kawashima, 1980 ; Durand *et al*, 1982).

La sécrétion de P dans la salive augmente avec le flux salivaire (Ternouth *et al*, 1985 ; Bailey et Balch, 1961). Si les besoins de l'animal sont accrus par une perfusion intraveineuse prolongée (pendant 12 j) de Ca, de façon à freiner la résorption et à stimuler l'accrétion osseuse, les besoins sont satisfaits par une augmentation de l'absorption phosphatée intestinale (Braithwaite, 1984b) tandis que la sécrétion de calcitonine induite par l'élévation de la calcémie reste sans effet (Barlet, 1982). L'hormone parathyroïdienne stimule la sécrétion de P dans la salive (Clark *et al*, 1975) et dans l'urine (Barlet et Care, 1972 ; Towns *et al*, 1978).

Ainsi, la sécrétion salivaire de P est le principal déterminant du phosphore fécal d'origine endogène, et elle est essentiellement réglée par la phosphatémie. Comme ce dernier paramètre augmente avec l'ingestion phosphatée, la valeur du phosphore fécal d'origine endogène est positivement corrélée avec celle de P ingéré (Young *et al*, 1966b ; Scott *et al*, 1985 ; Ternouth, 1989). Néanmoins, le calcitriol plasmatique règle également la concentration et la sécrétion salivaires de P chez les petits ruminants (Manas-Almendros *et al*, 1982) et chez les bovins (Riad *et al*, 1987). En effet, si chez ceux-ci une surcharge intraveineuse de P élève la phosphatémie et la sécrétion salivaire de P, une injection de  $1\alpha$ -hydroxyvitamine D3 élève la phosphatémie et la concentration plasmatique de calcitriol, mais diminue la sécrétion salivaire de P (Riad *et al*, 1987).

### **Absorption du phosphore au niveau du tractus digestif**

Le fait de retrouver dans le rumen, au bout de 24 h, une quantité de P correspondant à celle placée là 24 h plus tôt avait conduit Parthasarathy *et al* (1952) à considérer que l'absorption de P était négligeable au niveau du rumen. Scott et Buchan (1987) ne réussirent pas non plus à mettre en évidence une absorption de  $^{32}\text{P}$  à ce niveau. Cependant, au cours de bilans sur moutons porteurs d'une canule du duodénum proximal, le flux de P mesuré à ce niveau était de 67 mg/kg de poids vif/j, inférieur au débit de P salivaire (125 mg/kg de poids vif/j), démontrant qu'une certaine quantité de cet élément pouvait être absorbée au niveau des réservoirs gastriques (Grace *et al*, 1974). Une absorption de P a également été démontrée *in vivo* au niveau du réseau des bovins (Edrise et Smith, 1986), où elle s'effectue selon un processus passif, fonction d'un gradient électrochimique (Holler *et al*,

1988). Le feuillet est également un site d'absorption du P chez le mouton (Breves *et al*, 1988 ; Beardsworth *et al*, 1989 ; Care, 1994).

La solubilité des phosphates dans le contenu intestinal est l'un des principaux facteurs conditionnant leur absorption : 60 et 19% du phosphore franchissant respectivement le duodénum et l'iléon sont sous forme soluble chez des moutons recevant un régime constitué de vesce et d'un concentré à base de céréales (Ben-Ghedalia *et al*, 1975). L'absorption des ions phosphates à partir de la lumière intestinale du ruminant est stimulée par un gradient de pH à travers la bordure en brosse entérocytaire (Shirazi-Beechey *et al*, 1989). L'utilisation d'anses de Thiry-Vella chez des moutons a permis de montrer que l'absorption du phosphore au niveau de l'intestin grêle augmentait jusqu'à ce que sa concentration luminale atteigne 7 mmol/L, ce qui serait compatible avec la saturation d'un transporteur (Care *et al*, 1980). L'absorption de P sur la totalité de l'intestin grêle du mouton adulte serait de l'ordre de 90–95 mg/kg de poids vif/j (Grace *et al*, 1974), donc beaucoup plus intense qu'au niveau du réseau (36 mg/kg de poids vif/j ; Breves *et al*, 1988 ; Beardsworth *et al*, 1989) ou de la panse (60 mg/kg de poids vif/j ; Care, 1994). Simultanément, la sécrétion de P le long du tractus digestif serait de l'ordre de 67 mg/kg de poids vif/j (Grace *et al*, 1974).

Chez les ovins, comme chez les monogastriques, l'absorption intestinale de phosphore augmente au cours des premiers mois après la naissance (Scharrer, 1985) puis diminue avec l'âge (Braithwaite, 1975). Comme chez ceux-ci également, le pourcentage de P absorbé au niveau de l'intestin grêle augmente lorsque la teneur de la ration en P diminue (Care *et al*, 1980), augmentation résultant d'un transfert accru des ions phosphates au niveau de la bordure en brosse (Shirazy-Beechey *et al*, 1991). En outre, chez le mouton, une augmentation du besoin en P (induite par perfusion cal-

cique intraveineuse) accroît la rétention phosphatée en augmentant l'absorption intestinale de P, sans diminuer l'excrétion fécale d'origine endogène (Rajaratne *et al*, 1994). Alors que cette absorption dépend des ions Na<sup>+</sup> chez les monogastriques, elle est essentiellement conditionnée par le pH chez les ruminants (Murer et Hildmann, 1981). De plus, contrairement à ce qui se passe chez les monogastriques, une carence en P ne stimule pas la synthèse de calcitriol chez le mouton (Maunder *et al*, 1986) mais augmente l'affinité des récepteurs intestinaux pour ce métabolite chez la chèvre, ce qui accroît l'efficacité au niveau intestinal du calcitriol circulant (Schroder *et al*, 1990). Comme chez les monogastriques, bien que la nature de la ration influence l'absorption intestinale de P, les mécanismes cellulaires et moléculaires au niveau entérocytaire sont encore mal connus (Care, 1994).

## CONCLUSION

Les besoins en phosphore et en calcium des ruminants domestiques et des porcs, et les méthodes pour vérifier la satisfaction de ces besoins sont bien connus depuis plusieurs années. Néanmoins, l'étude du transport du phosphore au niveau des cellules du tractus gastro-intestinal présente encore un intérêt, aussi bien cognitif que finalisé. En effet, actuellement, les mécanismes cellulaires et moléculaires intervenant dans l'absorption intestinale de P chez l'animal ou chez l'homme sont encore très mal connus. Ainsi, bien que divers résultats tendent à mettre en évidence l'existence d'une protéine vectrice de P au niveau entérocytaire, la séquence aminée de celle-ci n'a encore jamais été déterminée. On peut cependant penser que les années à venir verront, par exemple, la purification de cette «phosbindine», qui présente vraisemblablement quelques analogies avec la pro-

téine intervenant dans la réabsorption tubulaire des phosphates au niveau rénal (Murer *et al*, 1991). L'étude du rôle physiologique et de la régulation de ce transporteur permettra alors d'expliquer les mécanismes de certaines interrelations observées depuis longtemps entre l'absorption du phosphore et celle d'autres minéraux, tels que le sodium et le calcium.

## RÉFÉRENCES

- Ambrecht HJ (1990) Effect of age on calcium and phosphorus absorption. Role of 1,25-dihydroxyvitamin D. *Miner Electrolyte Metab* 16, 159-164
- Asano T (1960) Transport of calcium and inorganic phosphate across the intestinal wall of the rat. *Seitai No Kagaku* 11, 55-58
- Bailey CB, Balch CC (1961) Saliva secretion and its relation to feeding in cattle. I. The composition and rate of secretion of parotid saliva in a small steer. *Br J Nutr* 15, 371-382
- Barlet JP (1982) Comparative physiology of calcitonin. In: *Endocrinology of Calcium Metabolism* (JA Parsons, ed), Plenum Press, New York, 235-270
- Barlet JP, Care AD (1972) The influence of parathyroid hormone on urinary excretion of calcium, magnesium and inorganic phosphorus in sheep. *Horm Metab Res* 4, 315-316
- Beardsworth LJ, Beardsworth PM, Care AD (1989) The effect of ruminal phosphate concentration on the absorption of calcium, phosphorus and magnesium from the reticulorumen of the sheep. *Br J Nutr* 61, 715-723
- Ben-Ghedalia D, Tagari H, Zamwel S, Bondi A (1975) Solubility and net exchange of calcium, magnesium and phosphorus in digesta flowing along the gut of the sheep. *Br J Nutr* 33, 87-94
- Bergeim O (1926) Intestinal chemistry. VII. The absorption of calcium and phosphorus in the small and large intestines. *J Biol Chem* 70, 51-55
- Berner W, Kinne R, Murer H (1976) Phosphate transport into brush-border membrane vesicles isolated from rat small intestine. *Biochem J* 160, 467-474
- Bikle DD, Zolock DT, Morrissey RL (1981) Action of vitamin D on intestinal calcium transport. In: *Hormonal Regulation of Epithelial Transport of Ions and Water* (WN Scott, DBP Goodman, eds), The New York Academy of Sciences, New York, 481-501
- Borowitz SM, Ghishan FK (1985) Maturation of jejunal phosphate transport by rat brush border membrane vesicles. *Pediat Res* 19, 1308-1312
- Borowitz SM, Ghishan FK (1989) Phosphate transport in human jejunal brush-border membrane vesicles. *Gastroenterology* 96, 4-10
- Borowitz SM, Granrud GS (1993a) Ontogeny of intestinal phosphate absorption in rabbits. *Am J Physiol* 262, G847-G853
- Borowitz SM, Granrud GS (1993b) L-Thyroxine inhibits intestinal phosphate absorption in developing rabbits. *Nutr Res* 13, 1283-1293
- Bourdeau JE, Schwer-Dymerski DA, Stern PH, Langman CB (1986) Calcium and phosphorus metabolism in chronically vitamin D-deficient laboratory rabbits. *Mineral Electrolyte Metab* 12, 176-185
- Boxebeld A, Guéguen L, Hannequart G, Durand M (1983) Utilization of phosphorus and calcium and minimal maintenance requirement for phosphorus in growing sheep fed a low-phosphorus diet. *Reprod Nutr Dévelop* 23, 1043-1053
- Braithwaite GD (1975) Studies on the absorption and retention of calcium and phosphorus by young and mature Ca-deficient sheep. *Br J Nutr* 34, 311-324
- Braithwaite GD (1984a) Some observations on phosphorus homeostasis and requirements of sheep. *J Agric Sci (Cambridge)* 102, 295-306
- Braithwaite GD (1984b) Changes in phosphorus metabolism of sheep in response of the increased demands for P associated with an intravenous infusion of calcium. *J Agric Sci (Cambridge)* 102, 135-139
- Brandis M, Harmeyer J, Kaune R, Mohrmann M, Murer H, Zimolo Z (1987) Phosphate transport in brush border membranes from control and rachitic pig kidney and small intestine. *J Physiol (London)* 384, 479-490
- Brault BA, Meyer MH, Meyer RA (1988) Malabsorption of phosphate by the intestines of young x-linked hypophosphatemic mice. *Calcif Tissue Int* 43, 289-293
- Breves G, Holler H, Packheiser P, Gabel G, Martens H (1988) Flux of inorganic phosphate across the sheep rumen wall *in vivo* and *in vitro*. *Quart J Exp Physiol* 73, 343-352
- Brickman AS, Hartenbower DL, Norman AW, Coburn JW (1977) Actions of 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on mineral metabolism in man. I. Effects on net absorption of phosphorus. *Am J Clin Nutr* 30, 1064-1069
- Brown TA, De Luca HF (1990) Phosphorylation of the 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor. A primary event in 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> action. *J Biol Chem* 265, 10025-10029
- Bruns ME, Vollmer SS, Bruns DE, Overpeck JG (1983) Human growth hormone increases intestinal vitamin D-dependent calcium-binding protein in hypophysectomized rats. *Endocrinology* 113, 1387-1392
- Buffenstein R, Yahav S (1991) Cholecalciferol has no effect on calcium and inorganic phosphorus balance

- in a naturally cholecalciferol-deplete subterranean mammal, the naked mole rat (*Heterocephalus glaber*). *J Endocrinol* 129, 21-26
- Care AD (1994) The absorption of phosphate from the digestive tract of ruminant animals. *Br Vet J* 150, 197-205
- Care AD, Barlet JP, Abdel-Hafez HM (1980) Calcium and phosphate homeostasis in ruminants and its relationship to the aetiology and prevention of parturition paresis. In: *Digestive Physiology and Metabolism in Ruminants* (Y Ruckebush, P Thivend, eds), MTP Press Ltd, Lancaster, 429-446
- Caversazio J, Bonjour JP (1992) IGF-1 et homéostasie du phosphate pendant la croissance. *Néphrologie* 13, 109-113
- Caversazio J, Danisi G, Straub RW, Murer H, Bonjour JP (1987) Adaptation of phosphate transport to low phosphate diet in renal and intestinal brush border membrane vesicles: influence of sodium and pH. *Pflügers Arch* 409, 333-336
- Challa J, Braithwaite GD, Dhanoa MS (1989) Phosphorus homeostasis in growing calves. *J Agric Sci (Cambridge)* 112, 217-226
- Clark RC, French TJ, Beal AM, Cross RB, Budtz-Olsen OE (1975) The acute effects of intravenous infusion of parathyroid hormone on urine, plasma and saliva in the sheep. *Quart J Exp Physiol* 60, 95-106
- Compère R, Cava C, Maudoux C (1967) Le métabolisme du phosphore au cours du sevrage de l'agneau. *Bull Rech Agron Gembloux* 2, 379-396
- Corradino RA (1979) Hydrocortisone and vitamin D stimulation of  $^{32}\text{P}$ -phosphate accumulation by organ-culture chick embryo duodenum. *Horm Metab Res* 11, 519-523
- Cross HS, Polzleiner D, Peterlik M (1986) Intestinal calcium and phosphate absorption: joint regulation by thyroid hormones and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Acta Endocrinol* 113, 227-237
- Cross HS, Debiec H, Peterlik M (1990) Mechanism and regulation of intestinal phosphate absorption. *Miner Electrolyte Metab* 16, 115-124
- Danisi G, Murer CH, Straub RW (1984a) Effect of pH on phosphate transport into brush-border membrane vesicles. *Am J Physiol* 246, G180-G186
- Danisi G, Van Os CH, Straub RW (1984b) Phosphate transport across brush border and basolateral membrane vesicles of small intestine. In: *Epithelial Calcium and Phosphate Transport* (F Bronner, M Peterlik, eds), Liss, New York, 229-234
- Danisi G, Caversazio J, Trechsel U, Bonjour JP, Straub RW (1990) Phosphate transport adaptation in rat jejunum and plasma level of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Scand J Gastroenterol* 25, 210-215
- Debiec H, Lorenc R (1988) Identification of Na<sup>+</sup>-Pi binding protein in kidney and intestinal brush border membranes. *Biochem J* 255, 185-191
- Denis I, Thomasset M, Pointillart A (1994) Influence of exogenous porcine growth hormone on vitamin D metabolism and calcium and phosphorus absorption in intact pigs. *Calcif Tissue Int* 54, 489-492
- Durand M, Kawashima R (1980) Influence of minerals in rumen microbial digestion. In: *Digestive Physiology and Metabolism in Ruminants* (Y Ruckebush, P Thivend, eds), MTP Press Ltd, Lancaster, 375-408
- Durand M, Bertier B, Hannequart G, Guéguen L (1982) Influence d'une subcarence en phosphore et d'un excès de calcium alimentaire sur la phosphatémie et les teneurs en phosphore et calcium des contenus du rumen du mouton. *Reprod Nutr Dévelop* 22, 865-579
- Edriss BM, Smith RH (1986) Exchanges of magnesium and phosphorus at different sites in the ruminant stomach. *Arch Anim Nutr* 36, 1019-1027
- Favus MJ, Mangelsdorf DJ, Tembe J, Coe BJ, Haussler MR (1988) Evidence for *in vivo* upregulation of the intestinal vitamin D receptor during dietary calcium restriction in the rat. *J Clin Invest* 82, 218-224
- Feldman D, McCain TA, Hirst MA, Chen TL, Colston KW (1979) Characterization of a cytoplasmic receptor-like binder for 1 $\alpha$ -25-dihydroxycholecalciferol in rat intestine mucosa. *J Biol Chem* 254, 10378-10384
- Fleet JC, Bruns ME, Wood RJ (1994) Growth hormone and parathyroid hormone stimulate intestinal calcium absorption in aged female rats. *Endocrinology* 134, 1755-1760
- Frizzell RA, Schultz SG (1972) Ionic conductances of extracellular shunt pathway in rabbit ileum. *J Gen Physiol* 59, 318-324
- Fuchs P, Peterlik M (1979) Vitamin D-induced phosphorylated transport in chick jejunum: influence of vitamin D and extracellular sodium. *Pflügers Arch* 381, 217-222
- Fuchs R, Plohberger R, Peterlik M (1984) Vitamin D activates intestinal Na<sup>+</sup>-Pi transport by differential effects on luminal membrane and carrier properties. In: *Epithelial Calcium and Phosphate Transport: Molecular and Cellular Aspects* (F Bronner, M Peterlik, eds), Liss, New York, 235-240
- Garabédian M, Holick MF, De Luca HF, Boyle IT (1972) Control of 25-hydroxycholecalciferol metabolism by the parathyroid glands. *Proc Natl Acad Sci USA* 69, 1673-1676
- Garel JM (1993) Fetal and placental phosphate metabolism. In: *Phosphate in Pediatric Health and Disease* (U Alon, JCM Chan, eds), CRC Press, Boca Raton, 55-72
- Ghishan FK (1992) Phosphate transport by plasma membranes of enterocytes during development: role of 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 55, 873-877
- Grace ND, Ulyatt MJ, Macrae JC (1974) Quantitative digestion of fresh herbage by sheep. The movement

- of Mg, Ca, P, K and Na in the digestive tract. *J Agr Sci (Cambridge)* 82, 321-330
- Guéguen L (1963) Influence de la nature du régime alimentaire sur l'excrétion fécale de phosphore endogène chez le veau. *Ann Biol Anim Bioch Biophys* 3, 243-263
- Guéguen L (1965) Contribution à l'étude de l'absorption intestinale et du mode d'excrétion du phosphore chez les animaux. *Meded Landbouwwh Opzoek Gent* 30, 687-697
- Harris JL, Innes JRM (1931) The mode of action of vitamin D. Studies on hypervitaminosis D. The influence of the calcium phosphate intake. *Biochem J* 25, 367-390
- Harrison HE, Harrison HC (1961) Intestinal transport of phosphate: action of vitamin D, calcium and potassium. *Am J Physiol* 201, 1007-1012
- Helbock HJ, Forte JG, Saltman P (1966) The mechanism of calcium transport by rat intestine. *Biochim Biophys Acta* 126, 81-93
- Hemmer von H (1982) Der Einfluß der Phosphorversorgung auf die intestinale Absorption von Phosphor bei wachsenden Schweinen. *Z Tierphysiol Tierernaehr Futtermittelkd* 47, 220-230
- Hildman B, Storelli C, Danisi G, Murer H (1982) Regulation of Na<sup>+</sup>-Pi cotransport by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in rabbit duodenal brush-border membrane. *Am J Physiol* 242, G533-G539
- Holler H, Breves G, Dubberke M (1988) Flux of inorganic phosphate and calcium cross the isolate mucosa of sheep omasum. *J Vet Med* 35A, 709-716
- Hurwitz S, Bar A (1972) Site of vitamin D action in chick intestine. *Am J Physiol* 222, 761-767
- Juan D, Liptak P, Gray TK (1976) Absorption of inorganic phosphate in human jejunum and its inhibition by salmon calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab* 43, 517-522
- Jungbluth H, Binswanger H (1989) Unidirectional duodenal and jejunal calcium and phosphorus transport in the rat: effects of dietary phosphorus depletion, ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate and 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Res Exp Med (Berlin)* 189, 439-449
- Kayne LH, D'Argenio DZ, Meyer JH, Hu MS, Jamgotchian N, Lee DBN (1993) Analysis of segmental phosphate absorption in intact rats. A compartmental analysis approach. *J Clin Invest* 91, 915-922
- Kikuchi K, Ghishan FK (1987) Phosphate transport by basolateral plasma membranes of human small intestine. *Gastroenterology* 93, 106-113
- Kleiber M, Smith AH, Ralston NP, Black AL (1951) Radiophosphorus (P<sup>32</sup>) as tracer for measuring endogenous phosphorus in cow's feces. *J Nutr* 70, 58-62
- Knox FJ, Haramati A (1985) Renal regulation of phosphate excretion. In: *The Kidney. Physiology and Pathophysiology* (DW Seldin, G Giebisch, eds), Raven Press, New York, 1381-1396
- Kowarski S, Schachter D (1969) Effects of vitamin D on phosphate transport and incorporation into mucosal constituents of rat intestinal mucosa. *J Biol Chem* 244, 211-217
- Loghman-Adham M, Szczepanska-Konkel M, Yusufi ANK, Van Scoy M, Dousa TP (1987) Inhibition of Na<sup>+</sup>-Pi cotransporter in small gut brush border by phosphonocarboxylic acids. *Am J Physiol* 252, G244-G249
- Manas-Almendros M, Ross R, Care AD (1982) Factors affecting the secretion of phosphate in parotid saliva in the sheep and goat. *Quart J Exp Physiol* 67, 269-280
- Massaro ER, Simpson RU, De Luca HF (1983) Quantitation of endogenously occupied and unoccupied binding sites for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in rat intestine. *Proc Natl Acad Sci USA* 80, 2549-2553
- Matsumoto T, Fontaine O, Rasmussen H (1980) Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on phosphate uptake into chick brush border membrane vesicles. *Biochim Biophys Acta* 599, 13-23
- Maunder EMW, Pillay AV, Care AD (1986) Hypophosphataemia and vitamin D metabolism in sheep. *Quart J Exp Physiol* 71, 391-399
- McCance RA, Widdowson EM (1961) Mineral metabolism of the fetus and newborn. *Br Med Bull* 17, 132-136
- McDowell LR (1992) *Minerals in Animal and Human Nutrition*. Academic Press, Londres, 524 p
- Mettardy GJR, Parsons DS (1956) The absorption of inorganic phosphate from the small intestine of the rat. *Quart J Exp Physiol* 41, 398-402
- Minaire Y, Lambert R (1976) *Physiologie humaine. La digestion*. Simep Éditions, Villeurbanne
- Morel D, De Rouffignac C (1973) Kidney. *Ann Rev Physiol* 35, 17-54
- Moore JH, Tyler C (1955) Studies on the intestinal absorption and excretion of calcium and phosphorus in the pig. 2. The intestinal absorption and excretion of radioactive calcium and phosphorus. *Br J Nutr* 9, 81-88
- Murer H, Hildmann B (1981) Transcellular transport of calcium and inorganic phosphate in the small intestinal epithelium. *Am J Physiol* 240, G409-G416
- Murer H, Werner A, Reshkin S, Wuarin F, Biber J (1991) Cellular mechanisms in proximal tubular reabsorption of inorganic phosphate. *Am J Physiol* 260, C885-C899
- Nakagawa N, Arab N, Ghishan FK (1991) Characterization of the defect in the Na<sup>+</sup>-phosphate transporter in vitamin D-resistant hypophosphatemic mice. *J Biol Chem* 266, 13616-13620

- Nicolaysen R (1937) Studies on the mode of action of vitamin D. III. The influence of vitamin D on absorption of calcium and phosphorus. *Biochem J* 31, 122-129
- Noble HM, Matty AJ (1967) The effect of thyroxine on the movement of calcium and inorganic phosphate through the small intestine of the rat. *J Endocrinol* 37, 111-117
- Parthasarathy D, Garton GA, Phillipson AT (1952) The passage of phosphorus across the rumen epithelium of sheep. *Biochem J* 52, XVI-XVII
- Peerce BE (1989) Identification of the intestinal Na-phosphate cotransporter. *Am J Physiol* 256, G645-G652
- Peerce BE, Cedilote M, Seifert S, Levine R, Kiesling C, Clarke RD (1993) Reconstitution of intestinal Na<sup>+</sup>-phosphate cotransporter. *Am J Physiol* 264, G609-G616
- Peterlik M, Wasserman RH (1978) Effect of vitamin D on transepithelial phosphate transport in chick intestine. *Am J Physiol* 234, E379-E388
- Peterlik M, Wasserman RH (1980) Regulation by vitamin D of intestinal phosphate absorption. *Horm Metab Res* 12, 216-219
- Pfeffer E, Thompson A, Armstrong GD (1970) Studies on intestinal digestion in the sheep. 3. Net movement of certain inorganic elements in the digestive tract on rations containing different proportions of hay and rolled barley. *Br J Nutr* 24, 197-203
- Pike JW, Haussler MR (1979) Purification of chicken intestinal receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D. *Proc Nat Acad Sci* 76, 5485-5489
- Pitcher T, Sergeev IN, Buffenstein (1994) Vitamin D metabolism in the Damara mole-rat is altered by exposure to sunlight yet mineral metabolism is unaffected. *J Endocrinol* 143, 367-374
- Quamme GA (1985) Phosphate transport in intestinal brush border membrane vesicles: effect of pH and dietary phosphate. *Am J Physiol* 249, G168-G175
- Rajaratne AA, Scott D, Buchan W (1994) Effects of a change in phosphorus requirement on phosphorus kinetics in the sheep. *Res Vet Sci* 56, 262-264
- Riad F, Lefaiivre J, Barlet JP (1987) 1,25-dihydroxycholecalciferol regulates salivary phosphate secretion in cattle. *J Endocrinol* 112, 427-430
- Roubaty C, Portmann P (1988) Reaction between intestinal alkaline phosphatase activity and brush border membrane transport of inorganic phosphate, D-glucose, and D-glucose-6-phosphate. *Pflügers Arch* 412, 482-490
- Scharrer E (1985) Phosphate absorption at different sites in the developing lamb. *Quart J Exp Physiol* 70, 615-621
- Schroder VB, Breves G, Pfeffer E (1990) Binding properties of duodenal 1,25-dihydroxy vitamin D<sub>3</sub> receptors as affected by phosphorus depletion in lactating goats. *Comp Biochem Physiol* 96A, 495-498
- Schryver HF, Hintz HF, Craig PH, Hogue DE, Lowe JE (1972) Site of phosphorus absorption from the intestine of the horse. *J Nutr* 102, 143-147
- Scott D, Beasall G (1978) The effects of intravenous phosphate loading on salivary phosphate secretion and plasma parathyroid hormone levels in the sheep. *Quart J Exp Physiol* 63, 147-156
- Scott D, Buchan W (1987) The effects of feeding either hay or grass diets on salivary phosphorus secretion, net intestinal phosphorus absorption and on the partition of phosphorus excretion between urine and faeces in the sheep. *Quart J Exp Physiol* 72, 331-338
- Scott D, Whitelaw FG, Buchan W, Bruce LA (1985) The effect of variation in phosphorus intake on salivary phosphorus secretion, net intestinal phosphorus absorption and faecal endogenous phosphorus excretion in sheep. *J Anim Sci* 105, 271-277
- Shirazy-Beechey SP, Gorvel JP, Beechey RB (1988) Phosphate transport in intestinal brush-border membrane. *J Bioenerg Biomembr* 20, 273-288
- Shirazy-Beechey SP, Kemp RB, Dyer J, Beechey RB (1989) Changes in function of intestinal brush border membrane during the development of the ruminant habit in lambs. *Comp Biochem Physiol* 94A, 801-806
- Shirazy-Beechey SP, Beechey RB, Penny J, Vayro S, Buchan W, Scott D (1991) Mechanisms of phosphate transport in sheep intestine and parotid gland: response to variation in dietary phosphate supply. *Exp Physiol* 76, 231-241
- Skinner DC, Moodley G, Buffenstein R (1991) Is vitamin D<sub>3</sub> essential for mineral metabolism in the Damara mole rat (*Cryptomys damarensis*)? *Gen Comp Endocrinol* 81, 500-505
- Spanos E, Barrett D, Mac Intyre I, Pike JW, Safilian EF, Haussler MR (1978) Effect of growth hormone on vitamin D metabolism. *Nature* 273, 246-247
- Taylor AN (1974) *In vitro* phosphate transport in chick ileum: effect of cholecalciferol, calcium, sodium and metabolic inhibitors. *J Nutr* 104, 489-494
- Ternouth JH (1989) Endogenous losses of phosphorus by sheep. *J Agric Sci (Cambridge)* 113, 291-297
- Ternouth JH, Davies HMS, Milton JTB, Simpson-Morgan MW, Sands NE (1985) Phosphorus metabolism in ruminants. I. Techniques for phosphorus depletion. *Aust J Agric Res* 36, 637-645
- Tomas FM, Moir RJ, Somers M (1967) Phosphorus turnover in sheep. *Aust J Agric Res* 18, 635-645
- Towns KM, Boston RC, Leaver DD (1978) The effect of intravenous administration of phosphorus on phosphorus and calcium metabolism in sheep. *Aust J Agr Res* 29, 587-593
- Ussing HH (1949) The distinction by means of tracers between active transport and diffusion. The transfer of iodide across the isolated frog skin. *Acta Physiol Scand* 19, 43-46

- Ussing HH, Zerahn K (1951) Active transport of sodium as the source of electric current in the short-circuited isolated frog skin. *Acta Physiol Scand* 23, 110-127
- Vipperman PE, Peo ER, Cunningham PJ (1974) Effect of dietary calcium and phosphorus level upon calcium, phosphorus and nitrogen balance in swine. *J Anim Sci* 38, 758-765
- Walling MW (1978) Intestinal inorganic phosphate transport. In : *Homeostasis of Phosphate and Other Minerals* (SG Massry, E Ritz, A Rapado, eds), Plenum Press, New York, 131-147
- Walling MW, Lee DBN (1979) Theories on the mechanism of action of 1,25-(OH)<sup>2</sup>D<sup>3</sup> on active intestinal calcium and inorganic phosphate absorption: are the calcium and phosphate transport processes coupled, uncoupled, or both? In : *Vitamin D. Basic Research and its Clinical Application* (AW Norman, DV Herrath, HG Grigoleit et al, eds), De Gruyter, Berlin, 687-692
- Walton J, Gray TK (1979) Absorption of inorganic phosphorus in the human small intestine. *Clin Sci Mol Med* 56, 407-412
- Wang M, Hanna JD, Chang JCM (1993) Phosphate nutrition. In : *Phosphate in Pediatric Health and Disease* (U Alon, JCM Chan, eds), CRC Press, Boca Raton, 2-13
- Wasserman RH, Taylor AN (1973) Intestinal absorption of phosphorus in the chick: effect of vitamin D<sub>3</sub> and other parameters. *J Nutr* 103, 856-859
- Wongsurawat N, Armbrecht HJ, Benser TV, Forte LR, Davis BB (1984) Effects of hypophysectomy and growth hormone treatment on renal hydroxylation of 25-hydroxycholecalciferol in rats. *J Endocrinol* 101, 333-338
- Yahav S, Buffenstein R, Pettifor JM (1993) Calcium and inorganic phosphorus metabolism in naked male rats *Heterocephalus glaber* is only indirectly affected by cholecalciferol. *Gen Comp Endocrinol* 89, 161-166
- Yano F, Yano H, Breves G (1991) Calcium and phosphorus metabolism in ruminants. *Proc Seventh International Symposium on Ruminant Physiology*, Academic Press, Londres, 277-285
- Yeh JK, Aloia JF (1984) Effect of hypophysectomy and 1,25-dihydroxyvitamin D on duodenal calcium absorption. *Endocrinology* 114, 1711-1717
- Young VR, Luick JR, Lofgreen GP (1966a) The influence of dietary phosphorus intake on the rate of bone metabolism in sheep. *Br J Nutr* 20, 727-732
- Young VR, Lofgreen GP, Luick JR (1966b) The effects of phosphorus depletion, and of calcium and phosphorus intake, on the endogenous excretion of these elements by sheep. *Br J Nutr* 20, 795-805