

LES ÉCHOS DE LA RECHERCHE 2002

TUBULOPATHIES, LUPUS, ACIDE URIQUE, PHÉOCHROMOCYTOMES

■ Dr Rémi Salomon,

Néphrologie pédiatrique,
Hôpital Necker-Enfants malades,
Paris.

De nouvelles découvertes dans le domaine des tubulopathies

Les reins ont deux rôles essentiels :

- ils éliminent du sang les déchets qui sont excrétés dans l'urine,
- et ils régulent le niveau sanguin d'un grand nombre de molécules telles que les ions acides, le magnésium, le potassium, ou l'acide urique, par exemple. Ces régulations sont assurées par des systèmes de transports moléculaires répartis le long du tubule rénal.

Les maladies liées à des défauts de ces transporteurs sont appelées tubulopathies ; elles peuvent avoir pour origine une agression toxique, une maladie inflammatoire ou encore une anomalie génétique.

Cette année a été marquée par la découverte de plusieurs protéines transporteuses dont le défaut conduit à une tubulopathie, comme l'hypomagnésémie familiale ou une forme rare de syndrome de Bartter associée à une surdité. Le rôle d'un cotransporteur du phosphore et

du sodium dans l'ostéoporose et la lithiase rénale a été mis en évidence.

Un nouveau gène de l'hypomagnésémie familiale.

Un nouveau transporteur du magnésium, le **TRPM6**, a été identifié. Un défaut de cette protéine se manifeste dès les premiers mois de la vie par une hypomagnésémie sévère avec hypocalcémie secondaire (maladie autosomique récessive). Le signe révélateur est le plus souvent une crise convulsive. Il existe chez ces patients une fuite rénale du magnésium, mais aussi un défaut d'absorption intestinale du magnésium. Ceci s'explique par le fait que la même molécule transporte le magnésium dans le tube rénal et dans l'intestin.

Les deux années précédentes, deux autres molécules impliquées dans le transport rénal du magnésium avaient été identifiées : la **paracelline** dont les mutations sont associées à une hypomagnésémie et à une excrétion accrue de calcium dans les urines (maladie autosomique récessive) et la sous-unité gamma de la Na-K-pase codée par le gène **FXD2** et responsable d'une forme rare d'hypomagnésémie familiale à transmission autosomique dominante.

Des gènes de la surdité sont aussi impliqués dans certaines tubulopathies.

Certaines maladies rénales peuvent s'associer à une baisse de l'audition. La plus fréquente et la mieux connue est le syndrome d'Alport. Mais il existe un certain nombre de maladies plus rares qui associent à des degrés variables une surdité et une néphropathie. Récemment des gènes dont les mutations sont responsables de deux de ces maladies ont été identifiés. L'oreille interne et le rein partagent un certain nombre de protéines transporteuses d'ions expliquant ainsi l'association chez un patient d'une surdité à une tubulopathie. Deux protéines transporteuses impliquées à la fois dans le fonctionnement de l'oreille interne et dans les échanges tubulaires rénaux viennent ainsi d'être identifiées.

- La **Barttine** est responsable du transport du chlore et du potassium dans le tube rénal et dans les cellules marginales de la *stria vascularis* dans l'oreille interne. Les mutations inactivatrices de cette molécule sont responsables d'un syndrome de Bartter (perte rénale d'ions potassium et sodium) associé à une surdité. Trois autres gènes associés au syndrome de Bartter sont déjà

LES ÉCHOS DE LA RECHERCHE 2002

TUBULOPATHIES, LUPUS, ACIDE URIQUE, PHÉOCHROMOCYTOMES

connus, mais seules les mutations de la Barttine s'associent à une surdité.

- L'identification de la deuxième protéine **KCC4** est le fruit d'une étude expérimentale chez la souris qui a consisté à inactiver un gène de la famille des cotransporteurs du potassium et du chlore. Cette approche dite de "knock-out" ou "invalidation génique" permet de comprendre le rôle d'un gène en étudiant les effets chez la souris de l'absence de la protéine correspondante. Les souris *Kcc4* ^{-/-} se développent normalement jusqu'à la naissance et se portent bien pendant les premiers jours. Cependant une baisse de l'audition apparaît vers le 14^{ème} jour de vie. L'étude de l'oreille interne montre une dégénérescence de cellules dont le rôle est de maintenir une circulation de l'ion potassium indispensable au bon fonctionnement des cellules neuro-sensorielles de l'audition. Le même transporteur est présent au niveau des cellules du tube collecteur rénal expliquant l'apparition concomitante chez ces souris d'une acidose liée à une anomalie des échanges du chlore et du potassium. Aucune mutation n'a été décrite jusqu'à présent chez l'homme, mais l'association d'une acidose tubulaire distale à une surdité est bien connue et il y a fort à parier que ce gène soit en cause chez certains patients.

Des mutations du cotransporteurs sodium-phosphore dans l'ostéoporose et la lithiase urinaire.

La lithiase urinaire et l'ostéoporose sont des conditions fréquentes pour

lesquelles un facteur génétique est souvent évoqué en raison de la fréquence des histoires familiales.

Une hypophosphatémie par défaut de réabsorption du phosphore au niveau du tube proximal rénal a été décrite chez des patients ayant des lithiases urinaires et/ou une déminéralisation osseuse. Partant d'une stratégie dite de gène candidat, une équipe de chercheurs français a recherché des mutations dans un gène codant pour le cotransporteur du sodium et du phosphore (*NPT2a*) dans le rein chez des patients ayant une hypophosphorémie par défaut de réabsorption rénal du phosphore et souffrant d'une lithiase urinaire (14 cas) ou d'une ostéoporose (6 cas). Une mutation dans le gène *NPT2a* a été retrouvée chez un individu dans chacun de ces deux groupes.

▼ Progrès récents dans l'étude des mécanismes du lupus.

Le lupus érythémateux disséminé est caractérisé comme toutes les maladies auto-immunes par la présence d'anticorps qui, au lieu d'être dirigés contre des organismes étrangers comme c'est leur vocation naturelle, s'attaquent aux antigènes propres de l'organisme (auto-anticorps). Dans le lupus, c'est l'ADN des cellules lui-même qui est la cible des auto-anticorps. Il en résulte le déclenchement d'une réaction inflammatoire et des lésions parfois irréversibles des tissus concernés. Le rein est l'un des organes les plus souvent atteints au cours du lupus. La néphropathie lupique se traduit par des signes de glomérulonéphrite (protéinurie, hypertension artérielle), qui peut évoluer

dans les cas les plus sévères vers une destruction complète des reins et l'insuffisance rénale.

L'origine du lupus est encore mal connue ; les nombreuses études réalisées ces dernières années permettent de commencer à comprendre les mécanismes de la maladie. Il apparaît clairement que le lupus à une origine multifactorielle. Des facteurs génétiques semblent jouer un rôle déterminant comme en attestent :

- la concordance d'environ 25 % chez les jumeaux identiques, alors qu'elle n'est que de 0 à 6 % chez les jumeaux non identiques ;
- le risque d'être atteint dix fois plus élevé pour le frère ou la sœur d'un patient que pour un sujet de la population générale,
- et enfin une fréquence des formes familiales de 10 à 15 %.

Le lupus est une maladie multigénique, plusieurs gènes sont impliqués chez un même patient. De nombreuses études génétiques portant sur un grand nombre de familles ont permis de pointer plusieurs localisations chromosomiques. Pour la première fois cette année, un gène de susceptibilité du lupus a pu être identifié : ce gène code pour une protéine *PDCD1* impliquée dans la régulation du système immunitaire

Par ailleurs, de nombreux modèles de souris lupiques permettent de repérer plusieurs gènes de susceptibilité codant pour des protéines du système immunitaire. Le lupus résulte vraisemblablement de la combinaison de plusieurs anomalies au niveau de ces gènes, avec des facteurs environnementaux, agents infectieux, toxiques et peut-être hormonaux.

▼
Le premier transporteur de l'acide urique est maintenant identifié.

Une équipe de chercheurs japonais vient d'identifier le premier transporteur de l'acide urique au niveau du rein. Des mutations du gène codant pour cette protéine URAT1 sont responsables d'une maladie caractérisée par un taux sanguin d'acide urique bas, la survenue d'insuffisance rénale chronique qui peut être aggravée par l'exercice musculaire et l'apparition de cristaux d'acide urique dans l'urine. A l'inverse, une augmentation des taux circulants d'acide urique définit la goutte qui se manifeste par des accès inflammatoires articulaires. L'origine de la goutte n'est pas connue aujourd'hui, mais il est possible que des variations de la fonction d'URAT1 soient en cause.

L'excrétion d'acide urique est très variable d'une espèce à l'autre. De manière intéressante, les oiseaux

produisent des quantités d'acide urique beaucoup plus importantes que la plupart des mammifères. Or l'acide urique, produit du métabolisme cellulaire, possède des propriétés anti-oxydantes encore mal connues. Certains ont fait le rapprochement entre ces propriétés anti-oxydantes et la longévité des oiseaux comparée à celle des mammifères. Des variations du gène URAT1 pourraient peut-être influencer la longévité par la modification des taux d'acide urique dans l'organisme ?

▼
Une origine génétique est fréquente au cours du phéochromocytome

Le phéochromocytome est une tumeur développée aux dépens des cellules des glandes surrénales sécrétrices de catécholamines (adrénaline...). La production de catécholamines en grande quantité par les cellules tumorales est

responsable de poussées d'hypertension artérielle. Dans environ 10 % des cas, il existe une transmission héréditaire de cette tumeur, qui est alors le plus souvent associée à d'autres tumeurs : syndrome de von Hippel Lindau (tumeur rénale), syndrome de néoplasie endocrine multiple (thyroïde, pancréas...), neurofibromatose (tissu nerveux), paragangliome associés respectivement aux gènes VHL, RET, NF1 et SDHD.

Dans une étude récente portant sur 271 patients ayant un phéochromocytome sans autre tumeur ni histoire familiale, l'étude systématique de trois des quatre gènes mentionnés ci-dessus a montré une mutation dans 24 % des cas. Ces mutations sont d'autant plus fréquentes dans cette étude que les sujets sont jeunes. L'étude de ces gènes apparaît donc nécessaire aussi bien dans les familles dans lesquelles plusieurs sujets sont atteints de phéochromocytomes que dans les cas isolés.

APPEL A TEMOIGNAGES

Vous avez la parole à Toulouse en juin 2003.

Nous désirons que les journées annuelles de 2003 qui se dérouleront les 21 et 22 juin à Toulouse, fassent une large part aux témoignages des patients.

Dire la façon dont vous vivez la maladie, celle de vos enfants ou de vos proches, poser les questions qui vous préoccupent, confronter vos expériences avec celles des autres, échanger vos réflexions, livrer vos attentes, enrichiront les débats et seront une raison supplémentaire pour dynamiser l'intérêt de ce congrès.

***Il vous suffira d'informer le secrétariat
(BP 78 - 75261 Paris cedex 06) ou (jvignaud@mageos.com)
de votre volonté de participer, et de l'informer sur
la maladie que vous voudrez bien évoquer.***