



Étude sur le syndrome de Dent

Le rein joue un rôle crucial dans l'organisme car il assure le maintien stable de la composition des liquides de l'organisme, or cette stabilité est indispensable à de nombreuses fonctions vitales. Ainsi, la concentration en potassium contrôle la contractilité musculaire et l'influx nerveux, de la quantité de chlorure de sodium de l'organisme dépend la pression artérielle, etc..

Dans notre équipe de recherche, nous développons depuis 1995 une recherche visant à élucider les mécanismes permettant au rein d'assurer cette fonction de contrôle de notre milieu intérieur. En particulier, nous étudions les mécanismes permettant la régulation de l'état acide-base, c'est à dire les transporteurs ioniques qui permettent l'absorption par les cellules rénales des ions bicarbonates ou ammonium, et qui ainsi permettent d'éliminer l'acide (ou protons) généré par notre métabolisme dans l'urine.

L'intérêt de cette recherche est lié au fait que les molécules impliquées dans le transport des substances basiques ou acide sont également au centre du contrôle de nombreuses autres fonctions essentielles du rein comme la régulation de la pression artérielle ou du calcium de l'organisme.

Ainsi, de nombreuses maladies humaines, en particulier génétiques, ayant pour origine une anomalie d'un transporteur d'acide ou de base ne sont pas caractérisées uniquement par une anomalie de l'état acide-base mais peuvent présenter une hypo- ou une hypertension artérielle, ou encore une hypercalciurie entraînant calculs rénaux, ostéoporose ou néphrocalcinose et insuffisance rénale. Par exemple, en étudiant la pendrine, une molécule qui permet d'éliminer du bicarbonate dans l'urine, notre équipe a pu démontrer que ce transporteur joue également un rôle dans l'absorption de chlorure de sodium par les cellules rénales. Nous avons pu ensuite montrer dans un modèle de souris ayant une hyperactivité de cette molécule que ce transporteur influence fortement la pression artérielle puisque son hyperactivité provoque une hypertension. De façon surprenante, nous avons découvert que cette molécule pendrine représente une cible jusqu'à présent insoupçonnée des diurétiques thiazidiques, un des plus anciens traitements de l'hypertension.

Cette découverte est importante car ces médicaments restent à ce jour un des premiers traitements de l'hypertension artérielle chez les patients.

L'étude que nous avons proposée cette année au jury de l'AIRG-France vise à comprendre pourquoi les patients souffrant d'une acidose tubulaire rénale développent extrêmement fréquemment des dépôts de calcium dans le parenchyme rénal (néphrocalcinose) conduisant souvent à l'insuffisance rénale terminale.

Les acidoses tubulaires rénales les plus fréquentes chez l'adulte sont la conséquence d'un défaut de sécrétion de proton dans l'urine. Cette sécrétion de proton nécessite le bon fonctionnement d'une pompe particulière appelée pompe à proton vacuolaire. Cette pompe est faite de multiples sous-unités parmi lesquelles la sous-unité B1 et la sous-unité a4 ont été montrées comme étant fréquemment



DR ELADARI

Service Dr Eladari Lauréat
de l'APPEL d'Offre AIRG-
France de 2011



affectées par des mutations responsable d'acidose tubulaires chez des patients humains.

Nous nous intéressons particulièrement à la sous unité a4 car cette sous unité semble être présente non seulement dans le canal collecteur ou elle sert à faire fonctionner la pompe responsable de la sécrétion d'acide dans l'urine mais aussi dans le tubule proximal qui n'est pas impliqué directement dans cette fonction. Or dans le syndrome de Dent, une autre tubulopathie humaine fréquemment compliquée de néphrocalcinose très sévère entraînant une insuffisance rénale terminale, un dysfonctionnement de la pompe à proton du tubule proximal est fortement suspecté.

En effet, le syndrome de Dent, n'est pas dû à une mutation de cette pompe à proton, mais à une mutation d'un transporteur de chlorure appelé CLC-5 et présent à l'intérieur des cellules du tubule proximal. Les chercheurs étudiant ce syndrome ont fait l'hypothèse que CLC-5 est en fait un régulateur indispensable de la pompe à proton, et que son inactivation bloque indirectement la pompe, et que c'est le blocage de cette dernière qui est responsable des anomalies fonctionnelles (endocytose défectueuse, et dérèglement du métabolisme

de la vitamine D) responsable de l'hypercalciurie et de la néphrocalcinose.

Cette hypothèse n'a cependant jamais été démontrée directement. Nous avons donc généré un modèle de souris chez qui nous pouvons inactiver la sous unité a4 dans un type particulier de cellule. Donc en comparant les effets de son inactivation spécifique dans les cellules du tube proximal ou du canal collecteur, ou global dans le rein nous espérons pouvoir identifier les anomalies qui sont communes ou différentes entre les acidoses rénales et le syndrome de DENT afin de comprendre exactement comment surviennent les complications de ces deux affections. Par ailleurs, les patients souffrant d'une mutation de la sous-unité a4 de la pompe à proton souffrent également d'une surdité neurosensorielle, notre modèle devrait donc permettre également d'étudier plus en détails les raisons de cette anomalie. Ainsi, nous espérons que la connaissance des différents mécanismes responsables des anomalies dont souffrent les patients atteints de ces tubulopathies permettra d'envisager à terme une approche thérapeutique plus spécifique (ou ciblée) permettant d'améliorer la prise en charge médicale de ces malades.

