

Paris, le 11 septembre 2008

Information presse

Ostéoporose et calculs rénaux : une nouvelle cause génétique commune dévoilée

L'ostéoporose et la lithiase rénale (type de calculs rénaux) ont un point commun : une fuite excessive du phosphate sanguin dans les urines. Après la découverte en 2002 des 1^{ères} mutations génétiques entraînant une perturbation du transport du phosphate, les équipes de Gérard Friedlander¹, Dominique Prié², en collaboration avec Bernard Grandchamp³ viennent d'identifier, chez des patients souffrant d'ostéoporose ou de calculs rénaux, trois nouvelles mutations d'un gène exprimé dans le rein. Les mutations observées par les chercheurs induisent une absorption inappropriée du phosphate par le rein et sa fuite exagérée dans les urines, via une hyperactivité de l'hormone parathyroïdienne. Ces résultats publiés dans l'édition du 11 septembre du *New England Journal of Medicine* devraient permettre de rechercher de nouveaux traitements visant à freiner l'action de cette hormone sur le rein.

En France, l'ostéoporose touche de 30 à 40 % des femmes ménopausées et jusqu'à 50 % de celles de plus de 75 ans. Cette maladie se traduit par une déminéralisation des os, dont l'expression clinique la plus fréquente est la fracture et les complications qu'elle entraîne.

La lithiase rénale concerne quant à elle une proportion de plus en plus élevée de la population dans les pays industrialisés. La maladie se traduit par la formation de calculs dans les reins et la survenue de crises douloureuses appelées « coliques néphrétiques ». La forme la plus commune est la lithiase calcique dans laquelle les calculs sont constitués d'un agrégat d'oxalate de calcium ou de phosphate de calcium : elle représente près de 85 % des cas en France.

Ces deux affections peuvent avoir une cause commune : une déficience du transport du phosphate dans le rein. Alors qu'en temps normal le rein retient une partie du phosphate circulant dans le sang et rejette le reste dans les urines, on observe dans ces deux pathologies une fuite trop importante dans les urines associée à une baisse du phosphate sanguin. Dans l'ostéoporose, l'os constitué de phosphore et de calcium se déminéraliserait afin de compenser la baisse du phosphate dans le sang. Dans la lithiase rénale, c'est le surplus de phosphate qui précipiterait avec le calcium contenu dans les urines pour constituer des calculs. Bien que des études épidémiologiques suggèrent des prédispositions génétiques à la lithiase rénale ou à l'ostéoporose, les causes génétiques de ces affections sont encore mal connues.

¹ Unité Inserm U845 « Croissance et Signalisation »

² Service d'explorations fonctionnelles, Hôpital Necker-Enfants Malades à Paris

³ Unité Inserm 773 « Centre de recherche biomédicale Bichat-Beaujon »

L'équipe de Gérard Friedlander a entrepris il y a quelques années la recherche de ces causes génétiques et a identifié en 2002 les premières mutations entraînant une perturbation du transport du phosphate dans le rein. Cette découverte a modifié profondément le diagnostic chez les patients atteints de lithiase rénale ou d'ostéoporose. En présence d'une baisse de la concentration sanguine de phosphate, la recherche de mutations du transporteur rénal de phosphate est devenue aujourd'hui systématique et parfois élargie à une recherche génétique parmi d'autres membres de la famille.

Cependant, ces mutations n'étant retrouvées que chez certains patients, les chercheurs ont postulé qu'il y avait d'autres facteurs génétiques responsables de ces maladies.

Dans ces nouveaux travaux, 94 patients atteints d'ostéoporose ou de lithiase rénale et présentant tous une fuite de phosphate dans les urines ont été étudiés. Trois nouvelles mutations d'un gène, NHERF1, conduisant à une réabsorption inappropriée de phosphate par le rein, ont été mises en évidence chez 7 patients.

Précisément, les mutations observées par les chercheurs induisent une perturbation du transport du phosphate par le rein et la fuite du phosphate dans les urines en raison d'une hyperactivité de l'hormone parathyroïdienne. Cette hormone contrôle normalement les taux sanguins de calcium et de phosphate, d'une part en empêchant le rein d'absorber trop de phosphate, d'autre part en favorisant la libération de minéraux par les os. Les mutations du gène NHERF1 décrites amplifient anormalement l'effet de l'hormone parathyroïdienne. Autrement dit, pour une même concentration sanguine de l'hormone, ses effets sur le rein sont amplifiés.

Il s'agit donc d'une nouvelle étape majeure qui éclaire la compréhension des causes de lithiases et d'ostéoporose. Au plan thérapeutique, la mise en cause de l'hormone parathyroïdienne dans le mécanisme de la lithiase rénale et de l'ostéoporose conduira à rechercher de nouveaux traitements visant à freiner la sécrétion de cette hormone ou son action sur le rein.

- **Pour en savoir plus**

“NHERF1 Mutations and Responsiveness of Renal Parathyroid Hormone”

Zoubida Karim¹, Bénédicte Gérard², Naziha Bakouh¹, Rohia Alili¹, Christine Leroy¹, Laurent Beck¹, Caroline Silve^{2,4}, Gabrielle Planelles¹, Pablo Urena-Torres^{1,3,5}, Bernard Grandchamp^{2,6}, Gérard Friedlander^{1,5,7} et Dominique Prié^{1,5}.

1/ Centre de Recherche Croissance et Signalisation (Inserm U845), Université Paris Descartes, Faculté de Médecine, Paris, France.

2/ Service de Biochimie Hormonale et Génétique, AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard

3/ Service de Néphrologie-Dialyse, Clinique du Landy, Saint Ouen, France

4/ Inserm U773, Centre de Recherche Biomédicale Bichat Beaujon CRB3; Université Paris Diderot, UFR Médicale, Paris, France

5/ Service d'Explorations Fonctionnelles, Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, France

6/ IFR 02, Inserm, Université Paris Diderot, Paris, France

7/ Service de Physiologie et Radio-isotopes, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris, France.

New England Journal of Medicine, 11 septembre 2008

N Engl J Med 2008;359:1128-35

- **Contact chercheur**

Gerard Friedlander,

Département de Physiologie/ Unité Inserm 845
Faculté de Médecine Paris Descartes site Necker
156, rue de Vaugirard - 75730 Paris Cedex 15
Tel. 01 40 61 53 10
gerard.friedlander@inserm.fr