



Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

Paris, le 26 septembre 2002

## **Ostéoporose et calculs rénaux : une cause génétique commune dévoilée**

**L'équipe de Gérard Friedlander (directeur de l'Unité Inserm 426 « Transports épithéliaux : bases structurales, modulations, modèles pathologiques » et du service d'explorations fonctionnelles à l'hôpital Bichat à Paris) a identifié, chez des patients souffrant d'ostéoporose ou de lithiase rénale\*, une anomalie d'un gène exprimé dans le rein. Chez ces patients, ce gène comporte des mutations qui diminuent la capacité du rein à retenir le phosphate. Traduite par une fuite exagérée du phosphate dans les urines, cette déficience est observée dans des cas d'ostéoporose et de lithiase rénale. Cette découverte ouvre de nouvelles perspectives pour l'exploration de ces maladies. L'explicitation de ce mécanisme génétique ouvrira aussi la voie à l'amélioration des approches thérapeutiques déjà mises en œuvre pour diminuer la fuite rénale de phosphate et visant à retenir celui-ci dans l'organisme.**

En France, l'ostéoporose touche environ 30 à 40 % des femmes ménopausées et plus de la moitié 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 touche une proportion de plus en plus élevée de la population dans les pays industrialisés. La maladie se traduit par la formation de calcul rénaux et entraîne des crises douloureuses appelées « coliques néphrétiques ». Il existe plusieurs variétés chimiques de calculs rénaux, qui relèvent de mécanismes de formation différents. La forme la plus commune est la lithiase calcique, où les calculs sont faits d'oxalate de calcium ou de phosphate de calcium : elle représente près de 85% des cas en France.

Une déficience du transport du phosphate dans le rein peut être responsable de ces deux affections. Dans les deux cas, on observe chez les patients des taux de phosphate sanguin abaissés, associés à une fuite de phosphate dans les urines. Bien que des études épidémiologiques suggèrent des prédispositions génétiques à la lithiase rénale ou à l'ostéoporose, aucune cause génétique n'était établie jusqu'alors.

---

\* La lithiase rénale est une maladie résultant de la formation de calculs dans les reins. La lithiase se révèle, le plus souvent, par une colique néphrétique, douleur très violente qui traduit la migration d'un calcul.

L'étude réalisée par l'équipe de Gérard Friedlander (Unité Inserm 426) sur 20 patients atteints d'ostéoporose ou de lithiase rénale et présentant tous une fuite de phosphate dans les urines, a permis de mettre en cause un gène. C'est sur ce gène, appelé NTP2a et responsable de la synthèse d'un co-transporteur de phosphate et de sodium, que les chercheurs ont observé une mutation chez un patient atteint de lithiase chronique et une autre mutation chez un patient atteint d'ostéoporose.

L'étude génétique et physiologique, menée en collaboration avec les équipes de Bernard Grandchamp (directeur de l'Unité Inserm 409 « Génétique et pathologie moléculaires de l'hématopoïèse ») et d'Aleksander Edelman (directeur de l'Unité Inserm 467 « Régulation des systèmes de transport dans les épithéliums »), a confirmé que les mutations de ce gène entraînaient une perturbation du transport du phosphate dans le rein et la fuite du phosphate par les urines.

Les chercheurs en déduisent que l'ostéoporose, chez les patients observés, surviendrait dans ce contexte de fuite de phosphate. L'os, constitué de phosphore et de calcium, se déminéraliserait de façon à tenter de maintenir un taux régulier de phosphate dans le sang. Dans les cas de lithiase rénale, c'est le phosphate qui précipiterait avec le calcium contenu dans les urines pour constituer des calculs.

L'identification de ce gène est donc une première étape qui éclaire la compréhension des causes de ces deux maladies et met en évidence un mécanisme génétique commun jusqu'alors inconnu.

Ces mutations n'étant retrouvées que chez certains patients, les chercheurs postulent qu'il y aurait d'autres facteurs génétiques responsables de ces maladies, dont l'exploration est d'ores et déjà en cours.

L'autre perspective offerte par cette découverte concerne le diagnostic et le traitement de ces maladies. Si la cause génétique de la fuite de phosphore est établie, l'approche thérapeutique pourra être plus adaptée. Les traitements actuellement utilisés pour traiter les fuites rénales de phosphate pourront être complétés par d'autres mesures destinées à améliorer les capacités du rein à retenir le phosphate.

## > Pour en savoir plus :

### • Source

**“Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the type 2A sodium-phosphate cotransporter”**

Dominique Prié<sup>1,4</sup>, Virginie Huart<sup>1,4</sup>, Naziha Bakouh<sup>2</sup>, Gabrielle Planelles<sup>2</sup>, Olivier Dellis<sup>1</sup>, Bénédicte Gérard<sup>5</sup>, Philippe Hulin<sup>2</sup>, François Benqué-Blanchet<sup>1,4</sup>, Caroline Silve<sup>1</sup>, Bernard Grandchamp<sup>3,5</sup> et Gérard Friedlander<sup>1,4</sup>.

1 - Unité Inserm 426, Faculté de Médecine Xavier Bichat

2 - Unité Inserm 467, Faculté de Médecine Necker

3 - Unité Inserm 409, Faculté de Médecine Xavier Bichat

4 – Service de Physiologie – explorations fonctionnelles, Hôpital Bichat

5 - Service de Biochimie B, Hôpital Bichat

***New England Journal of Medicine, 2002, 347.***

### • Contact chercheur :

Gérard Friedlander

Inserm U 426 : « Transports épithéliaux : bases structurales, modulations, modèles pathologiques »

tél. : 01 44 85 62 70

mél : [gf@bichat.inserm.fr](mailto:gf@bichat.inserm.fr)