

## Article

---

« Naissance d'un avatar histophysiologique : cellules sombres du tubule distal et équilibre acidobasique / Dark cells: from morphology to function »

Gabriel Richet

*M/S : médecine sciences*, vol. 21, n°6-7, 2005, p. 652-654.

Pour citer cet article, utiliser l'information suivante :

URI: <http://id.erudit.org/iderudit/011199ar>

DOI: 10.7202/011199ar

Note : les règles d'écriture des références bibliographiques peuvent varier selon les différents domaines du savoir.

---

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter à l'URI <https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

---

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche. Érudit offre des services d'édition numérique de documents scientifiques depuis 1998.

Pour communiquer avec les responsables d'Érudit : [info@erudit.org](mailto:info@erudit.org)

# Naissance d'un avatar histophysiolgique

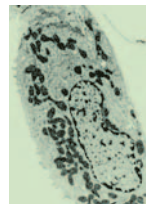
## Cellules sombres du tubule distal et équilibre acidobasique

Gabriel Richet

En 1967 est né à l'hôpital Tenon un avatar histophysiolgique, celui de la découverte que les cellules sombres (*dark cells*), ou cellules intercalaires, du tubule distal et du canal collecteur du rein interviennent dans l'équilibre acidobasique. Ces cellules, observées par A. Heidenhaim [1] et par S. Schachowa dès les années 1870 [2], bénéficiaient jusque là d'études morphologiques et histo-chimiques, mais leur fonction restait hypothétique [3]<sup>1</sup>.

### Une « belle idée » ... mais un travail inexploitable

Au tournant des années 1950-1960, la physiologie de la médullaire rénale s'ouvrait à la recherche, après la découverte par Wirz de l'existence d'un gradient osmotique corticomédullaire et de son rôle dans le mécanisme de dilution-concentration de l'urine. L'adaptation de l'osmolarité et du pH de l'urine ayant lieu dans le même territoire, nous y avons cherché un gradient de pH, supposant qu'il pouvait participer à l'élaboration d'une urine acide ou alcaline. Les moyens dont disposait alors le laboratoire de néphrologie de l'hôpital Tenon étant presque inexistant, nous avons interrogé notre savant collègue Manfred Gabe<sup>2</sup> sur le recours



Professeur émérite à l'Université Paris VI, membre de l'Académie de médecine, 76, rue d'Assas, 75006 Paris, France.

à des techniques histologiques susceptibles de nous éclairer, et ensemble décidâmes d'une expérimentation. Dans son laboratoire<sup>3</sup>, une externe du service, M. Peltier [4], constata par histo-chimie qu'un tel gradient pouvait exister et que les affinités tinctoriales des espaces étaient différentes selon l'acidité de l'urine, ce qui suggérait des changements du pH du liquide interstitiel. Ces arguments étaient fragiles, et nous avons renoncé à vérifier si dans les espaces intertubulaires de la papille s'accumulait du bicarbonate faisant retour à l'organisme quand les protons étaient sécrétés dans la lumière tubulaire.

### L'imprévu : l'alcalose métabolique modifie l'aspect des cellules sombres

M. Gabe connaissait les cellules sombres pour les avoir scrutées dans un travail d'histologie comparée [5]. Toujours aux aguets, il profita de l'expérience en cours pour colorer par la fuchsine des reins de rats en acidose ou en alcalose métabolique, et constata dans ce dernier cas une nette augmentation du nombre des cellules sombres. Une piste était donc ouverte. Elle nous a d'autant plus attirés que, peu après, M. Gabe identifia sur une pièce d'autopsie une profusion de cellules sombres : le patient avait reçu peu avant sa mort une perfusion de soluté bicarbonaté.

<sup>1</sup> Ce travail contient une revue générale exhaustive des travaux publiés sur les cellules sombres, morphologie et fonctions supposées incluses. Il peut être considéré comme réunissant l'essentiel de la thèse de Doctorat es Sciences naturelles (Paris VI, 1972) de Jacqueline Hagège, dont le titre est identique à celui de l'article cité en référence.

<sup>2</sup> Manfred Gabe (1916-1973) était un chercheur solitaire dont l'itinéraire révèle la volonté farouche. Arrivé de Roumanie à Paris vers 1934, sa vocation était d'être chef d'orchestre. En attendant, il commença des études de médecine. Déporté pendant trois ans, il décida, au retour des camps, d'abandonner la clinique pour la recherche en histo-chimie comparée au CNRS. Travailleur acharné, il n'avait pas d'assistance, tenant à effectuer lui-même toutes les expériences. Il publia en 1968 un livre de Techniques histologiques, qui fait encore autorité aujourd'hui. M. Gabe dirigea peu de thèses, sans doute en raison d'une très rigoureuse exigence.

<sup>3</sup> Il était situé boulevard Raspail, dans un pavillon construit par la ville de Paris pour l'Étude de l'évolution des êtres organisés. Il accueille aujourd'hui la sociologie. Dans le pays de Lamarck !



## Un professeur de biologie du secondaire en mal de recherche

Au laboratoire de M. Gabe venait parfois Jacqueline Hagège, Professeur de biologie dans un lycée, après avoir été assistante au laboratoire d'histologie comparée à la vieille Sorbonne. La néphrologie de Tenon, venant de bénéficier d'un nouveau bâtiment, recrutait alors, car le laboratoire n'était pas encore à l'étroit. Jacqueline Hagège put ainsi y jeter l'ancre.

### Les résultats

#### Morphologie des cellules sombres de rat

Les caractères qui opposent, en microscopie optique ou électronique conventionnelle, les cellules sombres aux cellules claires ont été précisés et complétés : saillie du pôle apical des cellules sombres dans le tubule, position du noyau à mi-distance du pôle basal et de la lumière tubulaire, développement du chondriome qui envahit en désordre tout le cytoplasme, microvillosités apicales, nombreux cytosomes dans le cytoplasme et richesse en mucopolysaccharides.

L'étude morphologique a, de plus, dégagé trois faits d'importance. D'une part, le microrelief du pôle apical des cellules sombres bombant dans la lumière tubulaire est tel qu'il apparaît en microscopie électronique à balayage sous forme de feuillettes enchevêtrées, alors que les cellules claires ont une région supranucléaire lisse avec de petites microvillosités en doigts de gant [6] ; d'autre part, dans d'indiscutables cellules sombres ou claires coexistent souvent des caractères propres à l'autre type [7] ; enfin, ces différences sont notées ailleurs que chez les vertébrés tétrapodes, par exemple chez des oiseaux, reptiles et amphibiens dont la partie terminale des tubules comportent des cellules sombres [8].

#### Modifications morphologiques induites par les agressions acides ou alcalines

L'administration per os de bicarbonate entraîne en moins d'une heure l'augmentation de la proportion des cellules sombres et, plus encore, de celles d'aspect intermédiaire<sup>4</sup>. Les changements provoqués par l'acidose gazeuse sont identiques, mais plus marqués, leur intensité étant liée au degré et à la durée de l'exposition au CO<sub>2</sub>. Après alcalose métabolique ou acidose gazeuse, le retour à l'état antérieur est amorcé en deux heures, et presque achevé en quatre heures. Corrélativement, l'acidose métabolique n'entraîne pas de modifications morphologiques discernables. En comparant l'action de différents type de surcharge (KHCO<sub>3</sub>, NaCl ou KCl), nous avons éliminé le rôle du sodium. De même, l'alcalinisation

du plasma et de l'urine sans modification de la concentration de bicarbonate, par le THAM (tris-hydroxyméthyl-aminométhane), ou l'induction d'une polyurie osmotique par l'urée n'ont pas d'influence sur la morphologie et la proportion de cellules sombres. Nous avons en revanche mis en évidence l'intervention probable de l'anhydrase carbonique, car l'acétazolamide, son puissant inhibiteur, supprime l'augmentation du nombre des cellules sombres<sup>5</sup> [9-13]. Nos travaux trouvent donc leur place dans le reclassement morphologie-fonction de diverses cellules tubulaires spécialisées dans des transferts définis, caractéristiques de la physiologie du segment terminal du néphron.

L'ensemble de ces données expérimentales nous a conduit, dès 1968-1970, à retenir comme première hypothèse que les cellules sombres sont impliquées dans la réabsorption des bicarbonates. L'expérimentation ultérieure, en particulier l'étude du tube distal-collecteur au microscope à balayage, nous a fortifiés dans cette opinion. Les transformations observées n'étaient pas la conséquence d'une prolifération cellulaire, dont il n'existait aucun stigmate, tandis que l'aspect des cellules suggérait une intense activité métabolique. La rapidité des modifications morphologiques, dans un sens ou dans l'autre, en rapport avec des changements métaboliques acidobasiques précis et exclusifs, renforça notre conclusion qu'il existait un lien entre les cellules sombres et la fonction de transport de l'ion bicarbonate.

Jacqueline Hagège est restée à Tenon plus de trente ans, sans salaire, tout en enseignant dans le secondaire et en menant, avec son mari physicien et ses deux enfants, une vie familiale chaleureuse. Après les cellules sombres, elle étudia *in vitro* la transformation de la L-dopa en dopamine dans les cellules tubulaires proximales. Un autre travail porta sur des cellules tubulaires proximales immortalisées par le virus SV, dans lequel elle décrit des corrélations entre modifications phénotypiques et activités fonctionnelles. Citons aussi ses recherches sur la localisation précise, au sein du glomérule en voie de destruction, de protéines biologiquement actives, impliquées dans des inflammations destructrices du flocculus, et de leurs récepteurs. Jacqueline Hagège, histochimiste, a pu mener à bien ses travaux sur les cellules sombres car elle était dans un milieu où était étudiée la physiologie rénale, domaine qui ne lui était pas familier. Bien que n'étant pas médecin, elle a joué un rôle éminent dans les recherches du laboratoire de pathologie expérimentale, orientation naturelle de l'unité de néphrologie de l'hôpital Tenon. Elle rapporta en effet des réponses histologiques fines et intelligentes à des questions précises que soulevaient des protocoles en cours [14]. Ces échanges réciproques, témoins de sa présence morale et de sa disponibilité

<sup>4</sup> J. Hagège a observé le phénomène cellules sombres chez des pleurodèles exposées à une atmosphère riche en CO<sub>2</sub>.

<sup>5</sup> Cette donnée, fondamentale pour notre sujet, est classique depuis les travaux de Guignard, Pitts, Giebisch et Rector, autour de 1970 (voir [3], p. 128-31).

au sein de l'ensemble, ont largement contribué à la vie du laboratoire. Alors, qui pourrait penser encore que des biologistes formés dans les facultés des sciences n'ont pas leur place dans la recherche médicale ? ♦

### Dark cells: from morphology to function

#### RÉFÉRENCES

1. Heidenhain A. Mikroskopische Beitrage zur Anatomie und Physiologie. *Arch F Mikr Anat* 1870 ; 10 : 1.
2. Schachowa S. *Untersuchungen über die Niere*. Berne : Med Diss, 1876.
3. Hagège J. Morphologie et histophysiologie des cellules intercalaires du tube urinaire des vertébrés tétrapodes. *Ann Biol* 1972 ; XI : 105-43.
4. Peltier M. *Étude de la substance fondamentale des espaces interstitiels de la médullaire du rein de rat, selon que l'urine est acide ou alcaline*. Paris : Thèse de Médecine, 1966 : 24 p.
5. Gabe M. Données histo-chimiques sur le rein de *Properus annectens* Owen. *Ann Histo chimie* 1959 ; 2 : 215-24.
6. Hagège J, Richet G. Étude par microscopie électronique à balayage de la surface apicale des cellules du tube contourné distal du rein de rat. *CR Acad Sci (Paris)* 1970 ; 271 : 331-4.
7. Hagège J. Morphologie et histophysiologie des cellules intercalaires du tube urinaire des vertébrés tétrapodes. *Ann Biol* 1972 ; XI : 138-9.
8. Hagège J. Morphologie et histophysiologie des cellules intercalaires du tube urinaire des vertébrés tétrapodes. *Ann Biol* 1972 ; XI : 108-11.
9. Hagège J, Gabe M, Richet G. Augmentation du nombre des cellules intercalaires rénales soumis à une surcharge en bicarbonates alcalins. *CR Acad Sci (Paris)* 1968 ; 267 : 1611-3.
10. Hagège J, Richet G, Gabe M. Effet de l'acidose gazeuse sur les parties distales du néphron du rat albinos. *CR Acad Sci (Paris)* 1969 ; 269 : 1539-42.
11. Richet G, Hagège J, Gabe M. Corrélations entre les transferts de bicarbonates et la morphologie du segment terminal du néphron. *Nephron* 1970 ; 7 : 413-29.
12. Hagège J, Richet G. Étude par microscopie électronique à balayage de la surface apicale des cellules du tube contourné distal du rein de rat. *CR Acad Sci (Paris)* 1970 ; 271 : 331-4.
13. Hagège J, Gabe M, Richet G. Scanning of the apical pole of distal tubular cells under differing acid-base conditions. *Kidney Int* 1974 ; 5 : 137-46.
14. Richet G. *In memoriam* : J. Duveau-Hagège (1933-1998). *Néphrologie* 1999 ; 20 : 49-50.

#### TIRÉS À PART

G. Richet



Face à des patients de plus en plus informés et inquiets, cet ouvrage propose au médecin la somme des connaissances en santé environnementale. Les connaissances, les méthodes et les pratiques sont regroupées en 39 chapitres rédigés par les meilleurs spécialistes québécois et européens, afin de répondre aux besoins croissants d'information des médecins et des chercheurs.

« Ce livre deviendra la bible en matière de santé environnementale. »

(L. G. FRANÇŒUR, LE DEVOIR)

« Une œuvre monumentale offrant un éventail de perspectives. »

(CRDI, OTTAWA)

Edisem, 2003, 1060 pages, 17 cm x 24 cm, ISBN 2-89130-193-5  
 Disponible chez Somabec, 1 800 361-8118, bp295@somabec.qc.ca