médecine/sciences 1997 ; 13 : 11-7

Les diabètes insipides néphrogéniques héréditaires

Daniel G. Bichet

Les malades atteints de diabète insipide néphrogénique héréditaire excrètent de grandes quantités d'urines diluées. Les tubules collecteurs rénaux sont résistants à l'action de l'hormone antidiurétique (arginine-vasopressine, AVP) et le mécanisme de concentration des urines est atteint. Dans 90 % des cas, la maladie, liée à l'X, est due à des mutations du récepteur de l'arginine-vasopressine qui affectent la première étape de la transmission du signal aboutissant au transport de l'eau. Dans 10 % des cas, la maladie est liée à des mutations du gène de l'aquaporine II impliquée dans la dernière étape du transport de l'eau. Cette maladie, de découverte récente, est autosomique récessive : les garçons et les filles sont atteints de manière égale. Le diagnostic précoce est fondamental car il permet, malgré l'absence actuelle de tout traitement, d'éviter les épisodes de déshydratation qui peuvent entraîner un retard staturo-pondéral et un déficit intellectuel irréversible.

Les diabètes insipides sont caractérisés par l'excrétion de grandes quantités d'urines diluées. Cette maladie endocrinienne, dans sa forme héréditaire, est liée à des mutations des gènes qui codent, soit pour l'hormone elle-même : diabètes insipides centraux ou hypothalamiques (mutations du gène *prépro-AVP-neurophysine II* [1]), soit pour son récepteur antidiurétique rénal : diabètes insipides néphrogéniques liés à l'X (mutations de l'*AVPR2 (m/s n° 10, vol. 6, p. 1015)* [2]), soit pour son transducteur : diabètes insipides néphrogéniques autosomiques récessifs (mutations du gène *AQP2* [*m/s n° 6/7, vol. 10, p. 727*] [3, 4]).

Les tubules rénaux assurent la conservation de l'eau grâce à un mécanisme complexe de concentration des urines par contre-courant qui met en jeu des structures vasculaires particulières [5]. Les tubules collecteurs rénaux renferment des cellules spécifiques, les cellules principales, qui répondent à l'hormone antidiurétique (arginine-vasopressine ou AVP). La fonction principale de l'AVP est de faciliter la concentration urinaire. Le mécanisme mis en jeu nécessite des activités séquentielles et interactives qui prennent place dans la médullaire rénale. La réabsorption de chlorure de sodium, à travers les segments fin et large de l'anse de Henle qui sont imperméables à l'eau,

ADRESSE

D.G. Bichet : *docteur en médecine, chercheur du Fonds de la recherche en santé du Québec.* Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 5400, boulevard Gouin ouest, Montréal, Québec H4J 1C5, Canada.

met en route le mécanisme de concentration par contre-courant. Ce dernier est responsable d'un gradient osmotique qui s'étend du cortex à la médullaire. L'AVP plasmatique augmente la perméabilité à l'eau du canal collecteur rénal et permet à l'eau d'être transportée, à la faveur du gradient osmotique, du liquide tubulaire à l'interstitium médullaire.

Outre ses propriétés antidiurétiques, l'AVP exerce de multiples autres actions qui incluent l'agrégation plaquettaire, la glycogénolyse hépatique, l'augmentation de la sécrétion antéhypophysaire d'hormone corticotrope (ACTH), etc. Ces multiples actions de l'AVP s'expliquent par l'interaction de l'AVP avec trois types de récepteurs, tous liés aux protéines G: les récepteurs V_1 (vasculaires, hépatiques) [6], V_2 (antidiurétiques) [2] et V_3 (antéhypophysaires) [7, 8]. Des récepteurs V_2 extrarénaux seraient responsables, chez l'homme, des propriétés vasodilatatrices et de la stimulation de certains facteurs de coagulation induites par la 1-désamino-8D-arginine-vasopressine (dDAVP), un analogue antidiurétique (V_2) spécifique de l'AVP [9]. L'augmentation de la concentration plasmatique du facteur VIII et du facteur de von Willebrand observée après injection de dDAVP est la base du traitement par la dDAVP de troubles hémorragiques de faible sévérité.

La caractérisation moléculaire des diabètes insipides néphrogéniques est récente. D'une part, l'exploration de maladies rares a permis de mieux comprendre leur physiopathologie. Ainsi, l'identification du récepteur V_2 (antidiurétique) de la vasopressine et de ses mutations s'inscrit dans l'étude d'autres récepteurs à sept passages transmembranaires et de leurs mutations responsables d'autres maladies endocriniennes héréditaires caractérisées par une perte de fonction de la protéine réceptrice [10]; d'autre part, l'identification de la famille des «aqueducs moléculaires» de type aquaporine est la clé du transport de l'eau à travers de nombreux épithéliums [11]; enfin, la diversité des mutations observées dans l'*AVPR2* rappelle celle observée dans de très nombreux autres gènes. Les mécanismes mutationnels généraux ont été répertoriés par Cooper, Krawczak et Antonarakis [12]. Des mutations non-sens, faux-sens, microdélétions et macrodélétions ne surviennent pas au hasard, mais sont influencées par le contexte environnant: les dinucléotides CpG favorisent les transitions CG → TG ou CG → TA alors que les zones répétées ou symétriques favorisent le mésappariement par glissade, responsable de très nombreuses délétions.

Phénotypes et transmission des diabètes insipides néphrogéniques héréditaires

La présentation clinique est stéréotypée: les enfants atteints excrètent de grandes quantités d'urines diluées [13]. La polyurie est résistante à l'administration de dDAVP. Si l'eau n'est pas administrée en abondance, un déficit sévère en eau survient, caractérisé par de la fièvre et des signes de déshydratation (sécheresse de la peau et des muqueuses, irritabilité, somnolence, vomissements). Les enfants atteints boivent trop avidement les boissons offertes ce qui entraîne de fréquents vomissements et leur ingestion calorique faible conduit à un retard staturo-pondéral. Les épisodes de déshydratation peuvent être si sévères que la pression artérielle chute et que l'apport en oxygène au cerveau et au rein est compromis, avec de graves conséquences sur le développement intellectuel et l'intelligence. L'hypernatrémie et l'hyperosmolalité plasmatiques sont les témoins du déficit hydrique. Tous ces signes et symptômes sont «historiques» puisque dans l'immense majorité des cas le diagnostic est porté précocement chez ces enfants (voir diagnostic moléculaire) lorsqu'ils appartiennent à des familles dans lesquelles le diabète insipide néphrogénique est connu. La majorité (plus de 90% dans notre expérience personnelle de plus de 75 familles avec diabète insipide néphrogénique héréditaire) a un diabète insipide néphrogénique lié à l'X donc secondaire à des mutations de l'*AVPR2*: l'arbre généalogique indique la transmission liée à celle du chromosome X; les garçons (hémizygotes) sont atteints et très sévèrement polyuriques, les filles

RÉFÉRENCES

1. Rittig R, Robertson GL, Siggaard C, *et al.* Identification of 13 new mutations in the vasopressin-neurophysinII gene in 17 kindreds with familial autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 107-17.

2. Fujiwara TM, Morgan K, Bichet DG. Molecular biology of diabetes insipidus. *Annu Rev Med* 1995; 46: 331-43.

3. Deen PMT, Verdijk MAJ, Knoers NVAM, *et al.* Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* 1994; 264: 92-5.

4. Van Lieburg AF, Verdijk MAJ, Knoers NVAM, *et al.* Patients with autosomal nephrogenic diabetes insipidus: homozygous for mutations in the aquaporin 2 water-channel gene. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 648-52.

5. Knepper MA, Rector FC. Urinary concentration and dilution. In: Brenner BM, ed. *The kidney*, vol. I, 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996: 532-70.

6. Thibonnier M, Auzan C, Madhun Z, *et al.* Molecular cloning, sequencing, and functional expression of cDNA encoding the human V1a vasopressin receptor. *J Biol Chem* 1994; 269: 3304-10.

7. Sugimoto T, Saito M. Mochizuki S, *et al.* Molecular cloning and functional expression of a cDNA encoding the human V1b vasopressin receptor. *J Biol Chem* 1994; 269: 27088-92.

8. De Keyzer Y, Auzan C, Lenne F, *et al.* Cloning and characterization of the human V3 pituitary vasopressin receptor. *FEBS Lett* 1994; 356: 215-20.

9. Bichet DG, Razi M, Lonergan M, *et al.* Hemodynamic and coagulation responses to 1-desamino[8-D-arginine]vasopressin in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1988; 318: 881-7.

10. Latronico AC, Anasti J, Arnhold IJP, *et al.* Brief report: testicular and ovarian resistance to luteinizing hormone caused by inactivating mutations of the luteinizing hormone-receptor gene. *N Engl J Med* 1996; 334: 507-12.

11. Nielsen S, Agre P. The aquaporin family of water channels in kidney. *Kidney Int* 1995; 48: 1057-68.

12. Cooper DN, Krawczak M, Antaonarakis SE. The nature and mechanisms of human gene mutation. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, vol. I, 7th ed. New York: McGraw-Hill Inc, 1995: 259-91.

(hétérozygotes) transmettrices peuvent être polyuriques mais cette polyurie est presque toujours modérée et ne s'accompagne pas de déshydratation. Dans un faible pourcentage de cas (moins de 10 %) la maladie est autosomique récessive et liée à des mutations de l'*AQP2*. Les garçons ou les filles porteurs de ces mutations de l'*AQP2* sont polyuriques de manière égale. Enfin, une très infime proportion des cas de diabète insipide néphrogénique est autosomique dominante et présente un phénotype polyurique moins sévère [14].

La réabsorption de l'eau à travers la cellule principale du tubule collecteur rénal

Les mutations de l'*AVPR2* affectent la première étape de la transmission du signal aboutissant au transport de l'eau ; en revanche les mutations de l'*AQP2* en affectent la dernière étape. L'hormone antidiurétique (ou arginine-vasopressine, AVP) se lie au récepteur V_2 (antidiurétique) sur le versant basolatéral de la cellule principale du tubule collecteur *(figure 1)*. Le changement de conformation du récepteur lors de la liaison de l'AVP facilite sa reconnaissance par une protéine G trimérique, la stimulation de l'adénylylcyclase et la formation d'AMP cyclique. Le gène humain du récepteur V_2 de la vasopressine, localisé en Xq28, a 3 exons et 2 introns. La séquence de l'ADNc prédit un polypeptide de 371 acides aminés avec une structure caractéristique de récepteur à sept passages transmembranaires *(figure 2)*. L'AMP cyclique stimule l'insertion, au pôle luminal de la cellule, de canaux aqueux (aquaporine II) préformés inclus dans des vésicules endocytaires. La protéine aquaporine I (appelée antérieurement CHIP28 : *channel forming integral protein of 28 kDa*) fut le premier canal aqueux reconnu *(m/s n° 3, vol. 9, p. 334)*. L'aquaporine I est synthétisée de manière constitutive dans les globules rouges, le tubule proximal et la branche descendante de l'anse de Henle et d'autres épithéliums perméables [11]. Dans les cellules du tubule proximal, l'aquaporine I étant synthétisée à la fois au niveau des membranes apicales et basolatérales, cette protéine pourrait

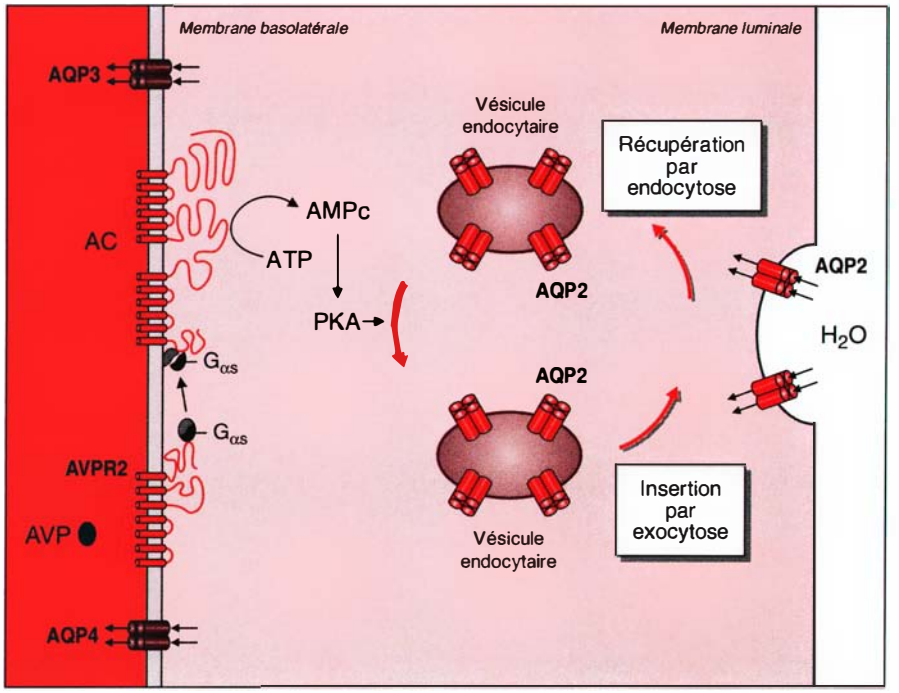

Figure 1. ***Représentation schématique de l'action intracellulaire (cellule principale du tubule collecteur) de l'hormone antidiurétique (arginine-vasopressine : AVP).*** *L'AVP se fixe sur des récepteurs V_2 au pôle basolatéral de la cellule. Ces récepteurs, liés aux protéines G stimulent, par l'intermédiaire de la sous-unité Gαs, l'adénylylcyclase, une autre protéine membranaire représentée ici sous forme de deux sous-unités répétées à 6 passages transmembranaires. La stimulation de l'adénylylcyclase augmente l'AMP cyclique intracellulaire. Ce dernier conduit à la fusion, au pôle luminal de la cellule, de la membrane plasmique et de vésicules endocytaires contenant l'aquaporine II représentée ici sous forme de tétramères. Quand l'AVP n'est plus présente, les vésicules contenant l'aquaporine II sont récupérées par endocytose et la perméabilité à l'eau diminue, revenant à son état basal. L'aquaporine III (AQP3) et l'aquaporine IV (AQP4) sont synthétisées au niveau de la membrane basolatérale et sont les voies de sortie d'eau de la cellule.*

servir à l'entrée et à la sortie de l'eau dans son passage transcellulaire [15]. L'aquaporine II est exclusivement synthétisée au niveau des cellules principales du tubule collecteur. Sa distribution est uniforme en l'absence de vasopressine circulante (hydratation normale) ; elle se localise préférentiellement à l'apex (lumière) lors de déshydratation ou d'administration de vasopressine. Les canaux aqueux dépendant de la vasopressine (les aquaporines II) sont donc insérés dans la membrane apicale en présence de vasopressine (exocytose) et récupérés à l'intérieur de la cellule en l'absence de vasopressine (endocytose) *(m/s n° 2, vol. 11, p. 299)*. Ce processus a reçu le nom de « navette ». La régulation moléculaire de l'exocytose semble employer des protéines (synaptobrévines, Rab_3, Rab_5) bien étudiées dans l'exocytose neuronale [16]. Des cellules sécrétoires neuronales et non-neuronales emploieraient donc des mécanismes communs d'exocytose! Le gène humain qui code pour l'aquaporine II est localisé en 12q13. Il a 4 exons et 3 introns. L'ADNc prédit un polypeptide de 271 acides aminés *(figure 3)* dont la structure tertiaire semble rendre compte de la constitution physique d'un canal aqueux *(figure 4)*.

Les diabètes insipides néphrogéniques liés à l'X : mutations de l'AVPR2

Ils constituent la majorité (plus de 90 % des diabètes insipides néphrogéniques héréditaires). Au Québec,

RÉFÉRENCES

13. Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. In : Cameron JS, Davison AM, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, eds. *Oxford textbook of clinical nephrology*. New York : Oxford University Press, 1992 : 789-800.

14. Bichet DG, Arthus MF, Lonergan M, *et al.* Autosomal dominant and autosomal recessive nephrogenic diabetes insipidus : novel mutations in the AQP2 gene. *J Am Soc Nephrol* 1995 : 6 : 717.

15. Benoit E, Méry P, Tacnet F, Tell F. Histoires d'aquaporines : des canaux qui font couler beaucoup d'eau. *Med Sci* 1996 ; 12 : 787-94.

16. Südhof TC. The synaptic vesicle cycle : a cascade of protein-protein interactions. *Nature* 1995 ; 375 : 645-53.

17. Bichet DG, Hendy GN, Lonergan M, *et al.* X-linked nephrogenic diabetes insipidus : from the ship Hopewell to RFLP studies. *Am J Hum Genet* 1992 ; 51 : 1089-102.

18. Bichet DG, Arthus MF, Lonergan M, *et al.* X-linked nephrogenic diabetes insipidus mutations in North American and the Hopewell hypothesis. *J Clin Invest* 1993 ; 92 : 1262-8.

19. Fujiwara MT, Morgan K, Bichet DG. Invited Commentary : molecular analysis of X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *Eur J Endocrinol* 1997 (sous presse).

20. Tsukaguchi H, Matsubara H, Taketani S, *et al.* Binding-defective, intracellular transport-defective, and biosynthesis-defective mutants of vasopressin type 2 receptor in patients with X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *J Clin Invest* 1995 ; 96 : 2043-50.

21. Schöneberg T, Yun J, Wenkert D, Wess J. Functional rescue of mutant V_2 vasopressin receptors causing nephrogenic diabetes insipidus by a coexpressed receptor polypeptide. *EMBO J* 1996 ; 15 : 1283-91.

22. Bockaert J. Les récepteurs à sept domaines transmembranaires : physiologie et pathologie de la transduction. *Med Sci* 1995 ; 11 : 382-94.

23. Birnbaumer M. Mutations and diseases of G protein coupled receptors. *J Recept Sign Transd Res* 1995 ; 15 : 131-60.

24. Kluge R, Arthus MF, Lonergan M, Bichet DG. The stimulation of plasma cyclic GMP (cGMP) by dDAVP is an extrarenal V_2 specific response. *J Am Soc Nephrol* 1991 ; 2 : 723.

25. Sharif M, Hanley MR. Stepping up the pressure. *Nature* 1992 ; 357 : 279-80.

26. Jung JS, Preston GM, Smith BL, Guggino WB, Agre P. Molecular structure of the water channel through aquaporin CHIP : the hourglass model. *J Biol Chem* 1994 ; 269 : 14648-54.

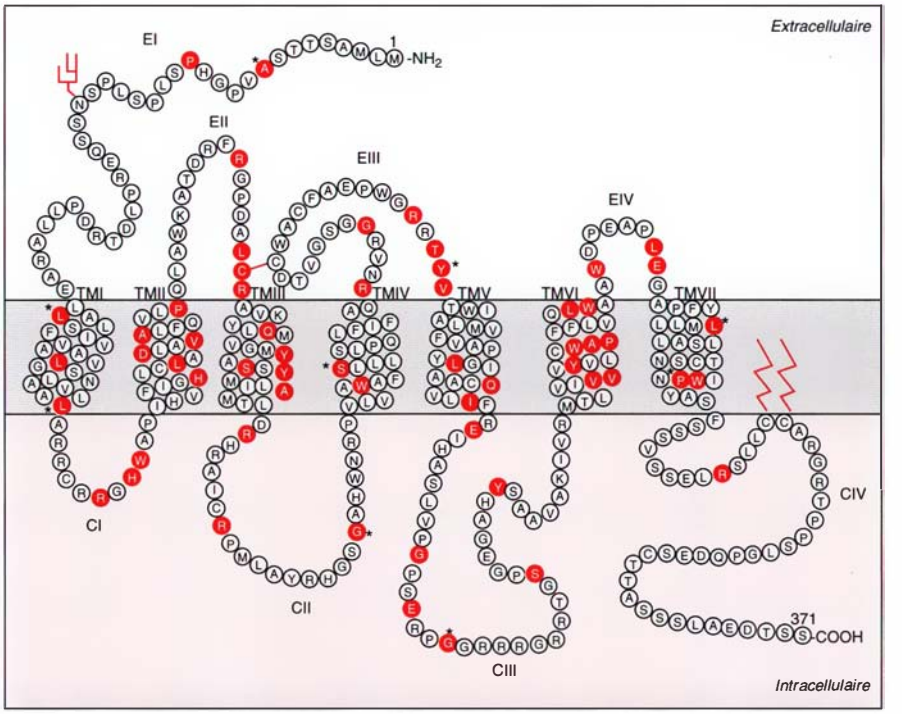

Figure 2. ***Représentation schématique du récepteur V_2 de la vasopressine et identification de 72 mutations.*** *Le récepteur est représenté avec ses 371 acides aminés et ses sept passages transmembranaires. Cette représentation plane ne correspond pas à la réalité puisque les 7 passages transmembranaires sont organisés,* in vivo, *pour former un réceptacle en forme de poche où s'introduira la vasopressine. Les 72 mutations incluent 36 mutations faux-sens, 10 mutations non-sens, 18 mutations avec décalage du cadre de lecture, 2 délétions en phase (sans décalage), 1 mutation d'épissage et 5 grandes délétions. Les symboles rouges des acides aminés indiquent la localisation des mutations; l'astérisque indique deux mutations différentes dans le même codon. Le nom des mutations correspond à la nomenclature conventionnelle. Les domaines extracellulaires (E_I à E_{IV}), cytoplasmiques (C_I à C_{IV}) et transmembranaires (TM_I à TM_{VII}) sont identifiés de l'extrémité N-terminale à l'extrémité C-terminale selon Sharif et Hanley [25]. E_I : 98del28, 98ins28, 113delCT. TM_I : L44F, L44P, L53R, L62P. TM_I and C_I : 253del35, 255del9. C_I : 274insG, W71X. TM_{II} : H80R, L83P, D85N, V88M, 337delCT, P95L. E_{II} : R106C, 402delCT, C112R, R113W. TM_{III} : Q119X, Y124X, S126F, Y128S, A132D. C_{II} : R137H, R143P, 528del7, 528delG. TM_{IV} : W164S, S167L, S167T. E_{III} : R181C, G185C, R202C, T204N, 684delTA, Y205C, V206D. TM_V : L219R, Q225X, 753insC. C_{III} : E231X, 763delA, 786delG, E242X, 804insG, 804delG, 834delA, 855delG. TM_{VI} : V277A, V278, Y280C, W284X, A285P, P286L, P286R, L292P, W293X. E_{IV} : 977delG, 982-2A G. TM_{VII} : L312X, P322H, P322S, W323R. C_{IV} : R337X.*
Code à une lettre des acides aminés : A : Ala ; C : Cys ; D : Asp ; E : Glu ; F : Phe ; G : Gly ; H : His ; I : Ile ; K : Lys ; L : Leu ; M : Met ; N : Asn ; P : Pro ; Q : Gln ; R : Arg ; S : Ser ; T : Thr ; V : Val ; W : Trp ; Y : Tyr ; X : codon stop.

l'incidence est de 4 par million d'habitants [17]. Ces mutations de l'*AVPR2* sont observées dans des familles d'origines ethniques très différentes du Canada, des États-Unis, de l'Europe, de l'Afrique du Nord, de la Corée et du Japon. Si l'incidence des diabètes insipides néphrogéniques liés à l'X est uniforme à travers le monde, on peut donc estimer que le nombre de familles répertoriées ne constitue qu'une fraction des familles existantes. En général, les familles étudiées portent des mutations différentes de l'*AVPR2*. La famille « Hopewell », débarquée du bateau Hopewell arrivé en 1751 à Halifax en Nouvelle-Écosse, est caractérisée par une mutation ancestrale unique, W71X, retrouvée chez le plus grand groupe de patients avec diabète insipide néphrogénique *(m/s*

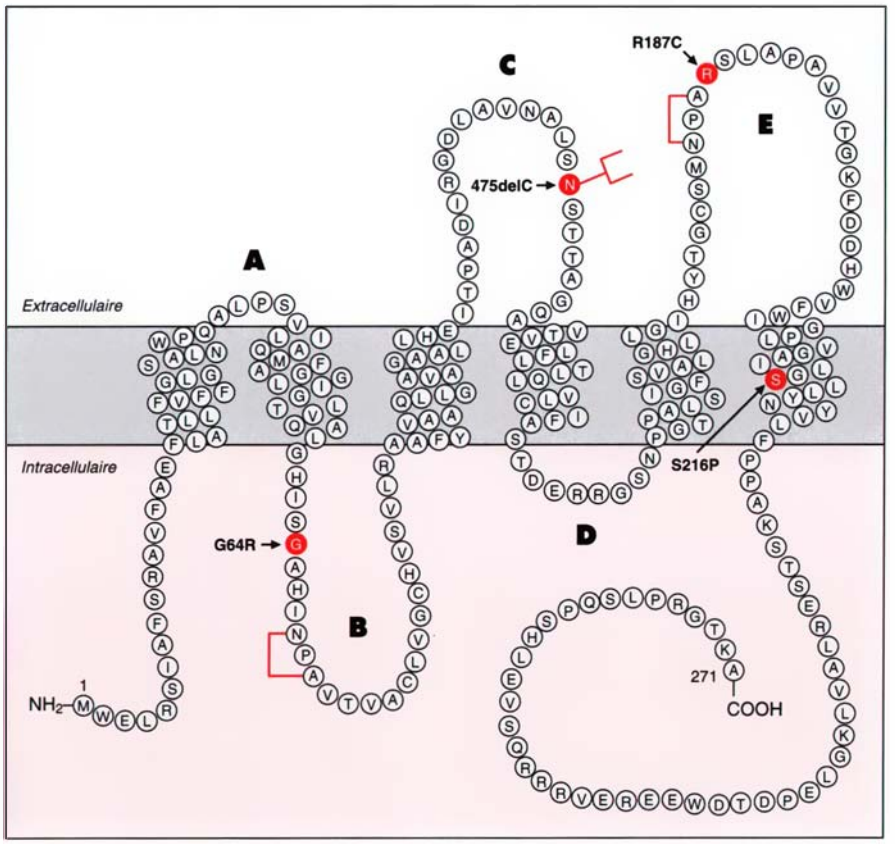

Figure 3. ***Représentation schématique de la protéine aquaporine II (AQP2).*** *Elle est composée de 271 acides aminés, 6 passages transmembranaires et 5 boucles extracellulaires nommées de A à E. Les motifs NPA (Asn-Pro-Ala) en interaction entre les boucles B et E formeraient le pore aqueux. Quatre mutations de l'AQP2 sont identifiées.*

n° 10, vol. 9, p. 1135) [18]. La diversité des mutations et la rareté relative de cette maladie sont en accord avec le concept général d'une maladie liée à l'X létale dans le passé pour les patients mâles atteints mais dont la prévalence est maintenue par la survenue de nouvelles mutations. Soixante-douze mutations de l'AVPR2 ont été observées dans 102 familles d'origines ancestrales différentes [19] *(figure 2)*. Sept mutations sur neuf qui affectent les dinucléotides CpG (V88M, R113W, R137H, S167L, R181C, R202C, R337X) sont des mutations récurrentes qui sont survenues *de novo* chez des familles non reliées. Les dinucléotides CpG méthylés sont très fréquemment l'objet de mutations n'affectant qu'une seule base [12].

La perte de fonction des récepteurs V_2 mutants est étudiée en utilisant des systèmes d'expression *in vitro* [20, 21]. On peut donc distinguer les mutations responsables de la maladie des variations de séquences bénignes. La classification suivante a été proposée par Tsukaguchi *et al.* [20] : (1) Les récepteurs AVPR2 de type I atteignent la surface cellulaire mais ne lient pas la vasopressine. (2) Les récepteurs de type II ont un transport intracellulaire altéré. (3) Les récepteurs de type III ne sont pas traduits et/ou sont rapidement dégradés. Plus récemment, Schôneberg *et al.* ont restauré, *in vitro*, la fonction de récepteurs tronqués AVPR2 en les synthétisant avec un polypeptide complémentaire fournissant les 130 acides aminés carboxyl-terminaux. Quatre des six récepteurs tronqués (E242X, 804delG, 834delA, W284X) ont ainsi récupéré une activité fonctionnelle démontrée par la liaison de la vasopressine tritiée et la stimulation de l'adénylyl-cyclase [21] *(figure 5)*. Plusieurs autres maladies endocriniennes ou non endocriniennes héréditaires sont aussi liées à

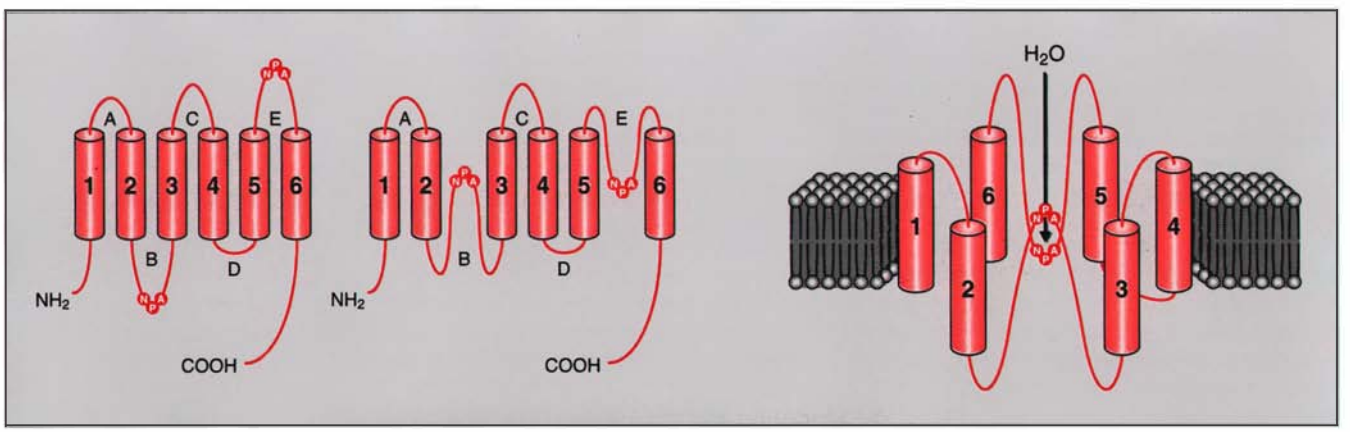

Figure 4. ***Le modèle du sablier.*** *Le repliement des boucles intracytoplasmiques B et E à l'intérieur de la membrane, et celui des deux sous-unités symétriques de l'aquaporine aboutit à la juxtaposition des boucles B et E et de leurs motifs conservés NPA (Asn-Pro-Ala), à l'origine de la formation d'un seul pore aqueux (aqueduc moléculaire). Schéma modifié d'après [26].*

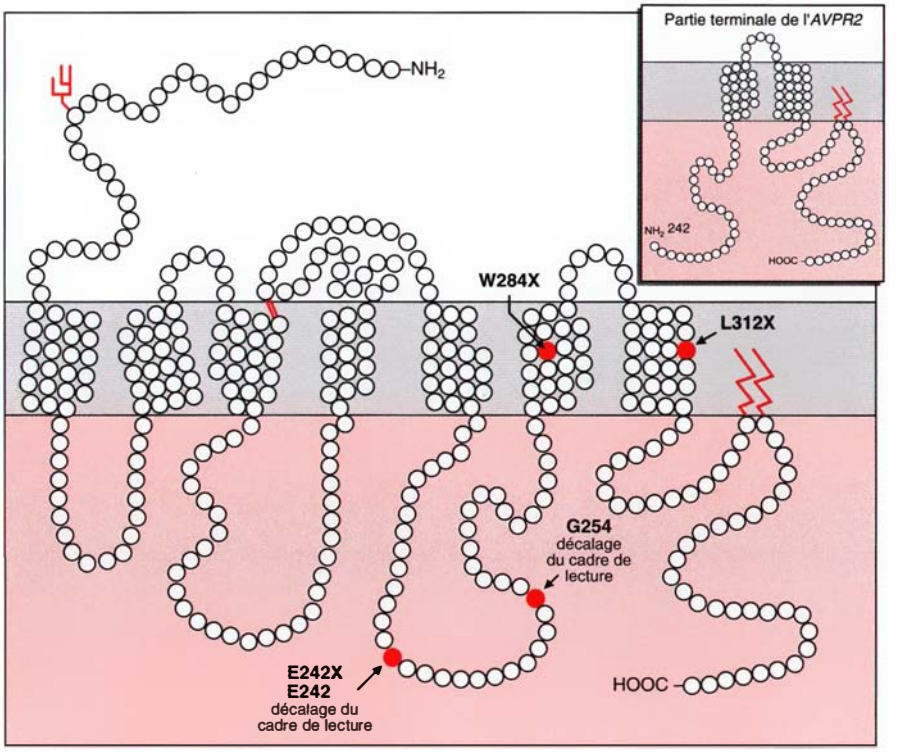

Figure 5. ***Représentation de mutations non-sens ou de délétions de l'AVPR2 aboutissant aussi, par décalage du cadre de lecture, à un récepteur tronqué.*** *Ces mutations sont observées chez des familles avec diabète insipide néphrogénique lié à l'X. Schöneberg* et al. *ainsi que d'autres équipes intéressées aux récepteurs liés aux protéines G ont démontré que ces récepteurs peuvent être assemblés en unités fonctionnelles complètes à la surface cellulaire à partir de la transfection de gènes codant pour de multiples sous-unités complémentaires. Ainsi, des fragments de gènes codant pour des récepteurs muscariniques m2 et m3 peuvent être transfectés indépendamment dans une même cellule (co-expression) et conduire à la synthèse de récepteurs muscariniques fonctionnels à la surface cellulaire. Schöneberg* et al. *ont montré que des mutations (mutations non-sens ou mutations avec décalage du cadre de lecture aboutissant à un signal stop prématuré dans la troisième boucle intracellulaire ou dans les deux dernières hélices transmembranaires) observées chez des patients avec diabète insipide néphrogénique et aboutissant à des récepteurs tronqués non fonctionnels pouvaient être complémentées par la séquence manquante normale. En encart, représentation schématique des expériences de co-expression effectuées par Schöneberg* et al. *[21]. Les expériences ont été réalisées par transfection de cellules rénales en culture provenant d'une espèce simiesque (cellule COS). Les récepteurs complémentés par la séquence manquante sont exprimés à la surface cellulaire; ils lient la vasopressine tritiée et stimulent l'adénylylcyclase.*

des mutations qui induisent une perte de fonction ou une dérégulation de récepteurs à sept passages transmembranaires liés aux protéines G [22] : l'insuffisance glucocorticoïde familiale (récepteur de l'ACTH), l'hypercalcémie hypocalciurique familiale et l'hyperparathyroïdie néonatale (récepteur sensible au calcium), la puberté précoce héréditaire chez les garçons (récepteur LH), l'une des rétinites pigmentaires autosomiques dominantes (opsine), l'un des désordres de coagulation de type autosomique dominant lié à des mutations du récepteur du thromboxane A2, l'insuffisance ovarienne hypergonadotrophique héréditaire (FSH), etc. [23]. Ainsi, l'*AVPR2* et la diversité de ses mutations peuvent constituer un modèle pour le développement de stratégies thérapeutiques pour tout le groupe de maladies héréditaires liées à des mutations de récepteurs à sept passages transmembranaires.

Diabètes insipides néphrogéniques autosomiques récessifs : mutation de l'AQP2

L'existence de ce groupe rare (4 familles sur 75 dans notre expérience) a été suggérée par la démonstration de la transmission du signal en aval de la synthèse d'AMP cyclique et par la présence d'un phénotype aussi sévère chez les garçons que chez les filles. Deen *et al.* ont décrit un patient de sexe masculin présentant une stimulation normale des facteurs de coagulation après dDAVP. Ce patient était un hétérozygote composite pour deux mutations faux sens (R187C et S217P) du gène *AQP2* [3]. D'autres patients, issus de mariages, consanguins ont été décrits par le même groupe [4]. Pour différencier les malades de sexe masculin ayant un défaut génétique impliquant le récepteur V_2 lui-même (mutation du gène *AVPR2*) de ceux dont le défaut génétique est situé en aval de ce récepteur (mutation du gène *AQP2*) on peut faire un test à la dDAVP [9] : on n'observe pas d'augmentation de l'activité des facteurs de coagulation (facteur VIIIc, facteur de von Willebrand, activateur du plasminogène) chez les malades ayant une mutation de l'AVPR2 alors que les patients anéphriques par ablation des reins ont une stimulation normale de leurs facteurs de coagulation après dDAVP [24]. L'injection de dDAVP et la mesure de ses effets hémodynamiques et coagulants permettent donc la distinction phénotypique entre patients mâles avec défaut impliquant le récepteur V_2 lui-même (mutations du gène *AVPR2*) et patients avec défaut post-récepteur (mutations du gène *AQP2*).

Les protéines AQP2 mutantes ont été synthétisées dans des ovocytes de xénope : les AQP2 mutantes induisent des coefficients de perméabilité anormaux. La co-expression d'un gène AQP2 normal avec un mutant n'altère pas la perméabilité à l'eau observée. Ces résultats confirment que ce type de diabète insipide est dû à une homozygotie de mutations *AQP2*. Cependant, des données récentes de notre laboratoire indiquent que des phénotypes autosomiques récessifs et dominants pourraient être liés à des mutations *de novo* du gène *AQP2* [14].

Diagnostic moléculaire prédictif des diabètes insipides néphrogéniques héréditaires

Lorsque la mutation responsable du diabète insipide néphrogénique lié à l'X est identifiée, le diagnostic de mère vectrice puis le diagnostic périnatal sont possibles. Dans le cas d'une grande délétion de l'*AVPR2*, dont les points de cassure ne sont pas connus, une analyse de type *Southern* ou une analyse haplotypique en employant des marqueurs de part et d'autre de l'*AVPR2* donnent des résultats fiables. Les médecins qui suivent les familles avec diabète insipide néphrogénique lié à l'X doivent recommander une analyse génétique moléculaire car le diagnostic précoce et le traitement des enfants atteints évitent les retards physiques et mentaux, conséquences directes des épisodes de déshydratation répétés. Nous avons obtenu du sang du cordon à la naissance chez trois enfants de sexe masculin à risques provenant de familles non apparentées et nous avons ainsi identifié deux enfants atteints au cours de leur première semaine de vie. Ils ont reçu et reçoivent de l'eau en abondance, de l'hydrochlorothiazide et un régime pauvre en chlorure de sodium. Ils n'ont jamais souffert d'épisodes de déshydratation et n'ont jamais été hospitalisés pour fièvre ou vomissement liés à un déficit hydrique. Ils peuvent attendre, en toute sécurité, les développements pharmacothérapeutiques espérés ■

Summary

Congenital nephrogenic diabetes insipidus

In congenital nephrogenic diabetes insipidus, the renal collecting ducts are resistant to the antidiuretic action of arginine-vasopressin, or to its antidiuretic analogue, dDAVP. This is a rare, but now well described entity secondary to either mutations in the *AVPR2* gene that codes for the vasopressin antidiuretic (V_2) receptor or to mutations in the *AQP2* gene that codes for the vasopressin dependent water channel. Of 75 families with congenital nephrogenic diabetes insipidus referred to our laboratory in Montreal, 71 families had *AVPR2* mutations and four had *AQP2* mutations. The *AVPR2* gene is located in chromosome region Xq28 and, as a consequence, males with an *AVPR2* mutation have a phenotype characterized by early dehydration episodes, hypernatremia and hyperthermia as early as during the first week of life. The dehydration episodes can be so severe as to lower arterial blood perfusion pressure to a degree that is not sufficient to sustain adequate oxygenation in brain, kidneys and other organs. Mental and physical retardation and renal failure are the classical « historical » consequences of a late diagnosis and lack of treatment. Seventy-two different putative disease-causing mutations in the *AVPR2* gene have been reported in 102 unrelated families with X-linked nephrogenic diabetes insipidus. This diversity of mutations and the rarity of the disease is consistent with an X-linked recessive disease, lethal in the past for male patients, and balanced by *de novo* mutations. The *AQP2* gene is located in chromosome region 12q13. Males and females affected with congenital nephrogenic diabetes insipidus are either homozygous for a mutation in the *AQP2* gene or carry two different mutations. The onset and severity of the clinical manifestations of autosomal recessive nephrogenic diabetes insipidus are similar to those of X-linked nephrogenic diabetes insipidus. We encourage physicians who follow families with hereditary nephrogenic diabetes insipidus to recommend molecular genetic analysis because early diagnosis and treatment of infants can avert the physical and mental retardation associated with episodes of dehydration.

Remerciements

Ce travail a été possible grâce à la subvention MT-8126 du Conseil de Recherches Médicales du Canada, la Fondation Canadienne du Rein et une subvention FRSQ/Hydro-Québec. L'auteur remercie les familles de patients avec diabète insipide néphrogénique qui lui ont confié leur histoire et leur ADN. Le travail de secrétariat a été réalisé par Danielle Binette. Les analyses mutationnelles et haplotypiques à la base de ces travaux sont essentiellement le travail de Michèle Lonergan (M.Sc.) et Marie-Françoise Arthus (Thèse de 3e cycle).

TIRÉS À PART

D.G. Bichet.

m/s

À PARAÎTRE

n° 2 - vol. 13 - Février 97

Les francophones d'Amérique