

Diabètes insipides héréditaires : un nouveau gène responsable du syndrome de Wolfram

Nous allons vers un démembrement des diabètes insipides héréditaires depuis qu'il a été montré que le syndrome de Wolfram [OMIM 222300] est secondaire à des mutations du gène *WFS* (chromosome 4p16). Le gène code pour une protéine transmembranaire exprimée au niveau des cellules β des îlots de Langerhans et des neurones [1].

Les diabètes insipides héréditaires peuvent être centraux (déficit en hormone antidiurétique, l'arginine vasopressine) ou périphériques (perte de fonction du gène du récepteur de la vasopressine *AVPR2*, ou perte de fonction du gène du canal de l'eau dépendant de la vasopressine, l'aquaporine *AQP2*) [2].

Les diabètes insipides centraux héréditaires sont, en général, de transmission autosomique dominante : un des allèles du gène *prépro-arginine/vasopressine-neurophysine II* (*prepro-AVP-NPII*) est muté. Son produit est retenu dans le réticulum endoplasmique des cellules magnocellulaires, empêchant l'expression de l'allèle normal et conduisant à la mort des cellules magnocellulaires [3].

Le modèle animal classique du diabète insipide central autosomique récessif est le rat Brattleboro. Les rats *di/di* sont homozygotes pour la délétion d'un seul G dans le 2^e exon du *prepro-AVP-NPII* [4]. Trois familles ont été décrites récemment qui ont un diabète insipide central de transmission autosomique récessive et mutations du *prepro-AVP-NPII* [5, 6]. Tous ces diabètes insipides sont rares mais d'une certaine façon spectaculaires car les symptômes polyuro-polydipsiques qu'ils entraînent sont impressionnants obligeant les individus atteints à boire en général nuit et

jour. Chez l'enfant, le déficit en eau n'est parfois pas reconnu et des épisodes de déshydratation sévère peuvent conduire à des retards physiques et mentaux définitifs et à la mort. Les gènes impliqués ont été clonés en 1984 (*prepro-AVP-NPII*), 1992 (*AVRP2*) et 1995 (*AQP2*), étape suivie de la recherche de mutations et de leurs caractéristiques d'expression. Ces travaux ont conduit à la détection précoce, même prénatale, des individus atteints et à la prévention de tout accident de déshydratation [7].

Il restait un syndrome avec diabète insipide non élucidé : le syndrome DIDMOAD (aussi appelé syndrome de Wolfram) : DI pour diabète insipide, DM pour diabète mellitus, OA pour *optic atrophy*, D pour *deafness* (neurosensorielle).

L'atteinte multiorgane avait fait évoquer une anomalie du génome mitochondrial mais cette hypothèse ne fut pas confirmée [8]. Le diabète sucré et l'atrophie optique en sont les manifestations majeures.

Le diabète insipide est souvent partiel et apparaît en général après le diabète sucré. Le diagnostic des enfants atteints est difficile car, en l'absence d'histoire familiale et de notion de diabète insipide, la polyurie peut être attribuée à tort à la glycosurie du diabète sucré. Il n'est pas rare que les enfants atteints se présentent avec des hyperosmolalités sévères secondaires à l'hyperglycémie et à la perte d'eau. Des hémorragies cérébrales par déchirure de l'arachnoïde peuvent en résulter.

La protéine WFS

Chez les familles consanguines, étudiées par Inoue *et al.* [1], les patients

atteints d'un syndrome de Wolfram étaient homozygotes pour des marqueurs couvrant la région D4S432 à D4S431. Un gène de 33,4 kb avec 8 exons fut isolé. Il code pour une protéine de 890 acides aminés avec 10 passages transmembranaires possibles et la protéine est abondamment exprimée au niveau du pancréas et du cerveau.

Des mutations ségrégeant avec la maladie furent identifiées dans chacune des familles. La distribution exacte et la fonction de cette protéine restent à découvrir et la diversité des mutations observées est à compléter par l'étude d'autres familles. Quel est le rôle de cette protéine membranaire dans la fonction des cellules pancréatiques β ? Pourquoi un diabète insipide central? Quelle est l'expression au niveau des cellules magnocellulaires de l'hypothalamus? Pourquoi des manifestations musculaires de type spastique et une dilatation avec dénervation probable de la vessie? La génétique moléculaire nous a enseigné la cascade de neurosécrétion AVP-neurophysine II à partir d'un gène codant d'abord pour la vasopressine puis pour la neurophysine II.

La génétique nous a confirmé la polarisation fonctionnelle des cellules principales du tubule collecteur avec le récepteur V2 de la vasopressine situé sur la membrane basolatérale et les canaux à l'eau de type *AQP2* recrutés en position luminale. Une anomalie du ciblage de ces protéines entraînerait de profonds désordres.

L'expression de *WFS1*, qui est ubiquitaire, est particulièrement élevée dans les îlots pancréatiques. Or, on sait que le diabète juvénile insulino-

dépendant du WFS est dû à la destruction précoce des cellules β selon un mécanisme inconnu, mais qui n'a rien à voir avec le modèle du diabète auto-immun de type I sous la dépendance du gène majeur d'histocompatibilité (encore faudrait-il s'assurer que WFS1 ne joue aucun rôle, même mineur dans certains cas de diabète). Dans le syndrome de Wolfram, en tout cas, les mutations du gène *WFS1* doivent induire l'apoptose des cellules β des îlots de Langerhans, d'une part, et des neurones d'autre part, car les malades présentent à la RMN des lésions cérébrales neurodégénératives diffuses.

L'étude du gène *WFS1* en neurobiologie sera d'autant plus passionnante qu'un locus en 4p a été signalé pour certaines familles avec psychose

maniaco-dépressive, et que les parents hétérozygotes de sujets atteints de WFS ont un risque 26 fois plus élevé que la population générale de présenter des troubles psychiatriques.

D.G.B.
S.G.

1. Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat Genet* 1998; 20: 143-8.
2. Bichet DG. Les diabètes insipides néphrogéniques héréditaires. *Med Sci* 1997; 13: 11-7.
3. Ito M, Jameson JL, Ito M. Molecular basis of autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus. Cellular toxicity caused by the accumulation of mutant vasopressin precursors within the endoplasmic reticulum. *J Clin Invest* 1997; 99: 1897-905.

4. Schmale H, Richter D. Single base deletion in the vasopressin gene is the cause of diabetes insipidus in Brattleboro rats. *Nature* 1984; 308: 705-9.
5. Willcutts M, White PC. Autosomal recessive familial neurohypophyseal diabetes insipidus (FNDI) with oversecretion of inactive mutant vasopressin. *The Endocrine Society, Program & Abstracts, 80th Annual Meeting, June 24-27, 1998, New Orleans* 1998 (Abstract n° P2-382): 331.
6. Bichet DG, Arthus M-F, Lonergan M, Morgan K, Fujiwara TM. Hereditary central diabetes insipidus: autosomal dominant and autosomal recessive phenotypes due to mutations in the *pre-pro-AVP-NPII* gene. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 386A.
7. Bichet DG, Oksche A, Rosenthal W. Congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1951-8.
8. Hofmann S, Bezold R, Jaksch M, Obermaier-Kusser B, Mertens S, Kaufhold P, Rabl W, Hecker W, Gerbitz KD. Wolfram (DIDMOAD) syndrome and leber hereditary optic neuropathy (LHON) are associated with distinct mitochondrial DNA haplotypes. *Genomics* 1997; 39: 8-18.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **La pancréatite chronique idiopathique peut-elle être liée à une mutation du CFTR ?** Pourquoi cette hypothèse n'avait-elle pas été testée avant? se demanderont les esprits simples, avertis que la mucoviscidose grave s'accompagne d'insuffisance du pancréas exocrine, que des mutations du CFTR peuvent ne donner aucun signe pulmonaire, de loin les plus fréquents, mais se manifester, par exemple, par une infertilité masculine (absence de canaux déférents, *m/s* 1993, n° 12, p. 1431). Le « retard » dans cette recherche est dû à l'énorme dispersion des mutations du gène *CFTR* décrites (750) [1]. Deux équipes, anglaise et américaine, ont relevé le défi. L'équipe américaine a étudié un petit nombre (27) de malades bien définis [2]. Les malades souffrant de pancréatite chronique n'étaient pas alcooliques (première cause de pancréatite), ni ne souffraient de problèmes de voies biliaires. Les autres motifs d'exclusion étaient l'âge supérieur à 65 ans à la première crise, le cancer du

pancréas, la pancréatite héréditaire liée à une anomalie du trypsino-gène... L'équipe anglaise, en revanche, a étudié 134 patients consécutifs (dont 71 alcooliques) [3]. L'une a recherché 16 mutations, l'autre 22. La fréquence des mutations *CFTR* est très différente chez ces malades de celle retrouvée dans la population témoin (37 % [2], et 13,4 % comparée à 5,3 % chez les témoins [3]). Aucun des malades ne souffrait de maladie pulmonaire ni ne présentait la triade signant la mucoviscidose: la maladie sino-pulmonaire, la concentration élevée d'électrolytes dans la sueur et la faible différence de potentiel transépithéliale des cellules nasales en dehors de toute stimulation. Et cela, même parmi les trois malades de la série américaine qui avaient une mutation de chacun de leurs deux allèles *CFTR* (il n'a pas été retrouvé d'homozygotes ni de doubles-hétérozygotes dans la série anglaise). La survenue d'une pancréatite chez un sujet ayant un trouble de la fonction du CFTR

(fonction de transport des anions) n'est pas vraiment surprenante: les canaux collecteurs du pancréas exocrine sont riches en CFTR qui assure l'abondance et l'alcalinisation du liquide pancréatique et, par ce moyen, la solubilisation des enzymes. A l'origine des pancréatites, on retrouve souvent des concrétions dans les canaux pancréatiques. Une des conclusions intéressantes de ces études est qu'on ne peut plus considérer la mucoviscidose comme une maladie autosomique récessive, mise en évidence dans les premières années de la vie, mais que les désordres qu'elle est susceptible de provoquer peuvent se manifester pour la première fois à tout âge.

- [1. Des Georges M, et al. *Med Sci* 1998; 14: 1413-21.]
- [2. Cohn JA, et al. *N Engl J Med* 1998; 339: 653-8.]
- [3. Sharer N, et al. *N Engl J Med* 1998; 339: 645-52.]