

EXPERTISE MÉDICALE CONTINUE EN NÉPHROLOGIE

Diabètes insipides néphrogéniques [☆]

Nephrogenic diabetes insipidus

Daniel Georges Bichet

Chaire de recherche du Canada, Génétique des maladies rénales, service de néphrologie, départements de médecine et de physiologie, centre de recherche, hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, université de Montréal, 5400, boulevard Gouin-Ouest, H4J 1C5 Montréal (Québec), Canada

MOTS CLÉS

Diabètes insipides
néphrogéniques liés à
l'X ;
Diabètes insipides
néphrogéniques
autosomiques
dominants et récessifs ;
Récepteur V2 de la
vasopressine ;
Aquaporines ;
Syndrome de Bartter ;
Invalidation génique

Résumé Les diabètes insipides néphrogéniques sont définis physiopathologiquement par l'impossibilité de concentrer maximale les urines, et cliniquement par une polyurie. Ils peuvent être héréditaires ou secondaires à l'hypercalcémie, l'hypokaliémie ou l'administration de lithium. La résistance du tubule collecteur à la vasopressine (ou hormone antidiurétique) peut aussi être observée dans l'insuffisance rénale chronique et les néphropathies interstitielles. Les diabètes insipides néphrogéniques héréditaires peuvent être purs, c'est-à-dire exclusivement aquarétiques, ou complexes quand la diurèse pathologique observée s'accompagne d'une natriurèse et d'autres perturbations de l'excrétion électrolytique (potassium, calcium). Les diabètes insipides néphrogéniques héréditaires purs (aquarétiques) sont secondaires, soit à la perte de fonction du récepteur V2 antidiurétique de la vasopressine (AVPR2), soit à la perte de fonction du canal à l'eau dépendant de la vasopressine, l'aquaporine 2 (AQP2). Les mutations du gène *AVPR2* (Xq28) sont responsables du diabète insipide néphrogénique lié à l'X. Les mutations du gène *AQP2* (12p13) sont responsables du diabète insipide néphrogénique à transmission autosomique dominante ou récessive. Les diabètes insipides néphrogéniques héréditaires complexes (aquarétiques et natriurétiques) sont observés dans les syndromes de Bartter anténataux avec hyperprostaglandinurie et dans la cystinose. Le diagnostic génétique périnatal et le traitement précoce des enfants atteints de diabète insipide néphrogénique héréditaire permettent de prévenir et de traiter les épisodes sévères de déshydratation.

© 2006 Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

X-linked nephrogenic
diabetes insipidus;
Autosomal dominant
and autosomal recessive

Abstract Nephrogenic diabetes insipidus which can be inherited or acquired, is characterized by an inability to concentrate urine despite normal or elevated plasma concentrations of the antidiuretic hormone, arginine-vasopressin (AVP). Polyuria, with hyposthenuria and polydipsia are the cardinal clinical manifestations of the disease. Hypercalcemia, hypokaliemia, lithium administration and chronic renal failure are the principal causes of acquired nephrogenic diabetes insipidus. About 90 percent of patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus

[☆] Cet article est paru initialement dans l'*Encyclopédie EMC-Néphrologie*, I-2004, volume 1, 18-041-A-10, 12 pages et a été mis à jour pour rendre compte des développements récents. Nous remercions la rédaction de *EMC-Néphrologie* pour son aimable autorisation de reproduction.

Adresse e-mail : daniel.bichet@umontreal.ca (D.G. Bichet).

nephrogenic diabetes insipidus;
Vasopressin V2 receptor;
Aquaporins;
Bartter's syndrome;
Knockout

are males with X-linked recessive nephrogenic diabetes insipidus who have mutations in the arginine-vasopressin receptor 2 (AVPR2) gene that codes for the vasopressin V2 receptor. The gene is located in chromosome region Xq28. In about 10 percent of the families studied, congenital nephrogenic diabetes insipidus has an autosomal recessive or autosomal dominant mode of inheritance. In these cases, mutations have been identified in the aquaporin-2 gene (AQP2), which is located in chromosome region 12q13 and codes for the vasopressin-sensitive water channel. Other inherited disorders with mild, moderate or severe inability to concentrate urine include Bartter's syndrome and Cystinosis. Identification of the molecular defect underlying congenital nephrogenic diabetes insipidus is of immediate clinical significance because early diagnosis and treatment of affected infants can avert the physical and mental retardation associated with episodes of dehydration.

© 2006 Publié par Elsevier Masson SAS.

Introduction

Les connaissances moléculaires du fonctionnement rénal permettent maintenant la classification précise des diabètes insipides néphrogéniques (DIN). Les DIN héréditaires sont rares, mais leur identification a permis de comprendre la fonction de protéines indispensables à la réabsorption de l'eau comme les récepteurs de type 2 à la vasopressine (AVPR2) et l'aquaporine 2 (AQP2). Les transporteurs-canaux clés dans l'établissement du mécanisme de contre-courant de la médulla rénale incluent aussi le transporteur Na-K-2Cl, le canal potassique ROMK, le canal chlorure et sa sous-unité β , la barttine. Les diabètes insipides néphrogéniques héréditaires sont donc des équivalents cliniques des modèles animaux d'inactivation de ces différents gènes (knock out). Le dépistage précoce et la prévention des épisodes de déshydratation sont les conséquences thérapeutiques de ces nouvelles données.

Définitions

Définition restreinte : le DIN inclut seulement les états de résistance à l'hormone antidiurétique.

Définition élargie : le DIN inclut également les états pathologiques caractérisés par une impossibilité d'établir un gradient osmolaire corticomédullaire associé ou non à une résistance à l'hormone antidiurétique (Tableau 1).

Mécanisme de concentration des urines par contre-courant

Anatomie fonctionnelle

La concentration des urines n'est pas le résultat du transport actif de l'eau. Un tel système consommerait trop d'énergie [1]. L'urine est plutôt concentrée, à peu de frais métaboliques, par une série d'interactions entre les anses de Henle, l'interstitium médullaire, les vaisseaux sanguins médullaires ou vasa recta et les tubules collecteurs. Le mécanisme de contre-courant doit son nom à l'arrangement anatomique particulier des tubules et des éléments vasculaires. En effet, dans le rein des mammifères, la partie médiane des néphrons est repliée sur elle-même en forme d'épingle à cheveux, appelée anse de Henle du nom de l'anatomiste allemand qui l'a décrite. Les liquides tubulai-

res se déplacent du cortex à la papille médullaire en empruntant les tubules proximaux puis les branches de Henle descendantes. Chaque anse de Henle se dirige alors à « contresens » vers le cortex. Le sang dans les vasa recta descend, lui aussi, en direction de la papille avant de se diriger à « contresens » dans le cortex. Cet arrangement particulier des segments tubulaires et des vasa recta permet l'établissement d'un contre-courant échangeur et d'un contre-courant multiplicateur [1].

Tableau 1 Étiologies des diabètes insipides néphrogéniques (DIN)

DIN (définition restreinte) : la perméabilité à l'eau du canal collecteur rénal n'est pas augmentée par la vasopressine

Héréditaire :

DIN lié à l'X

DIN autosomique récessif

Hypercalcémie

Hypokaliémie

Médicaments :

lithium

déméclocycline

amphotéricine B

méthoxyflurane

diphénylhydantoïne

nicotine

alcool

DIN (définition élargie) : impossibilité d'établir un gradient corticomédullaire rénal

Héréditaire :

syndrome de Bartter

Insuffisance rénale :

aiguë

chronique (surtout néphrite interstitielle et polykystose rénale)

Uropathie obstructive

Altérations de la médulla rénale :

anémie falciforme

amyloïdose

syndrome de Sjögren

sarcoïdose

hypercalcémie

hypokaliémie

malnutrition protéique

cystinose

Tableau modifié d'après Magner et Halperin [115].

La production d'une urine concentrée ou diluée nécessite le contrôle indépendant de la réabsorption d'eau et de chlorure de sodium. Dans les conditions antidiurétiques habituelles, l'osmolalité de la médullaire rénale est voisine de 300 mOsm/kg à la jonction corticomédullaire, mais est de 1400 mOsm/kg à l'extrémité de la papille (Fig. 1). La moitié de cette hypertonicité médullaire dépend du NaCl, l'autre dépend de la concentration en urée. Dans ce schéma, on présume que la sécrétion de vasopressine est intacte ainsi que son action au niveau des cellules principales du tubule collecteur (*vide infra*).

Aquaporines

La perméabilité et les caractéristiques structurales des éléments tubulaires et vasculaires responsables du mécanisme de contre-courant sont maintenant décrites à l'échelle moléculaire. La présence et l'abondance des canaux à l'eau, tous membres de la famille des aquaporines, déterminent la perméabilité à l'eau des structures tubulaires et vasculaires impliquées dans le contre-courant [2]. La localisation, la régulation, la structure et la fonction d'au moins dix aquaporines ou canaux à l'eau identifiés

chez les mammifères ont été décrites dans des revues récentes [3-5]. Au niveau rénal, au moins six aquaporines sont exprimées. L'aquaporine 1 est insérée dans les membranes sous forme d'homotétramère. Chaque monomère est composé de six hélices insérées de façon oblique dans la membrane. Ces hélices délimitent le canal à l'eau. Les aquaporines 1, 2, 4, 5 et 10 sont sélectives à l'eau, tandis que les aquaporines 3, 7 et 9 sont des aquaglycéroporines puisqu'elles transportent du glycérol et d'autres particules. L'aquaporine 1 à distribution ubiquitaire (AQP1) fut la première aquaporine à être caractérisée [2]. Au niveau du rein, elle est présente à la fois au niveau des membranes apicales et basolatérales des cellulaires tubulaires proximales et de la branche descendante mince de l'anse de Henle. L'AQP1 est aussi exprimée de manière constitutive au niveau de l'endothélium des vasa recta descendants de la médullaire externe. L'AQP1 confère aux membranes des tubules rénaux proximaux une perméabilité exceptionnellement élevée puisqu'un flux unidirectionnel de trois milliards de molécules d'eau par seconde par monomère d'aquaporine est prédit. La sélectivité du transport à travers l'AQP1 est aussi remarquable : l'eau passe mais les protons (ions H^+) ne passent pas par suite :

- de la répulsion électrostatique imposée par l'arginine 195, un acide aminé cationique ;

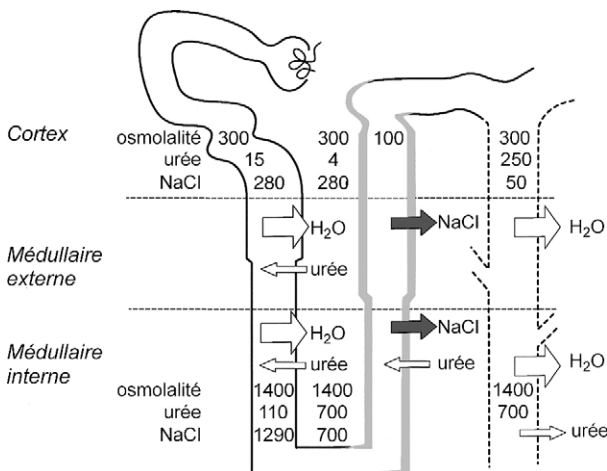


Figure 1 Représentation schématique d'un seul néphron et du mécanisme de concentration urinaire d'après le modèle de Kokko et Rector. Les traits épais qui bordent la branche ascendante de l'anse de Henle indiquent une perméabilité très basse pour l'eau. Les flèches de différentes tailles indiquent les mouvements d'eau et de solutés dans les différents segments. L'osmolalité (mOsm/kg) et les concentrations en urée (mmol) et NaCl (mmol) sont représentées. Dans la médullaire externe, la branche ascendante large de l'anse de Henle réabsorbe de façon active le chlorure de sodium (Fig. 3). Il en résulte une diminution de l'osmolalité de l'urine luminale et une augmentation de l'osmolalité médullaire interstitielle. Le mécanisme passif de contre-courant proposé en 1972 par Kokko et Rector [99] et par Stephenson [100] propose la réabsorption passive de NaCl par la branche ascendante fine de l'anse de Henle car l'interstitium médullaire a une concentration plus basse en NaCl mais plus élevée en urée. Cependant, il n'y a pas eu confirmation de ce modèle de concentration passive dans les études récentes de souris invalidées à la fois pour les transporteurs d'urée UT-A1 et UT-A3 [101].

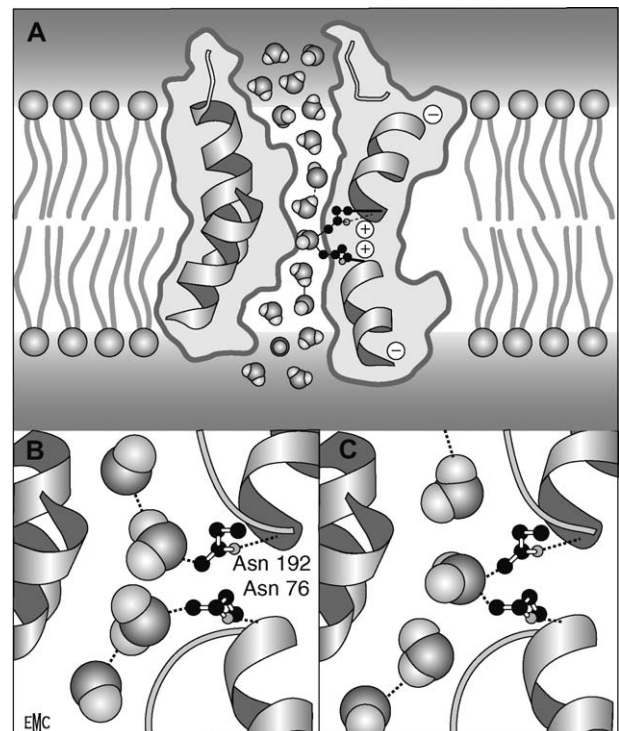


Figure 2 L'eau passe mais les protons ne passent pas. A. Les charges partielles au niveau des dipôles de chaque hélice réorientent les molécules d'eau qui traversent la chicane de constriction. B, C. Liaison d'une molécule d'eau aux résidus Asn76 et/ou Asn192 dont les groupements amides font protrusion dans le canal à l'eau. Représentation préparée avec Molscrip [102]. Reproduit avec permissions [103] Copyright (2000) Macmillan Magazines Ltd.

- de la réorientation du dipôle de la molécule d'eau : l'atome d'oxygène va temporairement former des liens hydrogène avec les groupes amides de l'asparagine 192 et de l'asparagine 76 qui font protrusion dans le pore (Fig. 2).

Cela réoriente les atomes d'hydrogène de la molécule d'eau : ils deviennent perpendiculaires à l'axe du canal et ne peuvent plus former des liens hydrogène avec les molécules d'eau adjacentes dans la chicane de constriction. Aussi le « câble de conduction des protons » est brisé. L'eau passe mais les protons ne passent pas [6]. Il est probable que ce modèle s'applique aux autres membres de la famille des aquaporines.

L'aquaporine 2 est exprimée au niveau de la membrane apicale et des vésicules intracellulaires des cellules principales du tubule collecteur et les aquaporines 3 et 4 au niveau des membranes basolatérales de ces mêmes cellules. L'aquaporine 6 est exprimée dans les vésicules intracellulaires des cellules intercalaires du tubule collecteur ; enfin, l'aquaporine 7 est exprimée dans le segment S3 du tubule proximal. La fonction des aquaporines ne se limite pas exclusivement au transport de l'eau mais pourrait avoir un rôle secondaire dans la migration cellulaire et l'angiogenèse [7]. L'aquaporine 7, aussi exprimée à la membrane cellulaire des cellules graisseuses, pourrait être impliquée dans le métabolisme des graisses [8].

Réabsorption sélective du sodium dans la branche ascendante de Henle : NKCC2, ROMK, CLCNK et barttine

Les branches ascendantes mince et large de l'anse de Henle sont complètement imperméables à l'eau car elles n'expriment aucun membre de la famille des aquaporines.

Le liquide isotonique (280 mOsm/kg) qui pénètre la branche descendante de l'anse de Henle, extrêmement perméable à l'eau (mais imperméable au Na^+ et à l'urée) est concentré par soustraction d'eau. En conséquence, le liquide tubulaire qui pénètre dans la branche ascendante fine de Henle a une concentration plus élevée en NaCl et une concentration plus basse en urée que l'interstitium médullaire environnant. Dans la branche fine ascendante imperméable à l'eau l'efflux de NaCl excède l'influx d'urée, il en résulte une dilution du liquide tubulaire. Cette dilution avec hypotonie progressive du liquide tubulaire se poursuit au niveau de la branche large ascendante de l'anse de Henle caractérisée par une imperméabilité à l'eau et un mécanisme puissant de réabsorption sodée responsable de 30 % de la réabsorption totale en NaCl du néphron (Fig. 3). Cette réabsorption dépend d'une concentration intracellulaire basse en Na^+ maintenue par la Na^+/K^+ -ATPase basolatérale (pompe à sodium). L'entrée de Na^+ et de K^+ au niveau luminal est réalisée par le transporteur (triporteur) Na^+ , 2Cl^- , K^+ (NKCC2). Le K^+ qui entre dans la cellule est recyclé complètement dans la lumière par le canal potassique ROMK. Le recyclage du K^+ à deux conséquences physiopathologiques majeures :

- la concentration du K^+ lumenale est restaurée et permet la continuation du transport de NaCl à l'intérieur de la cellule puis dans l'interstitium ; en l'absence de recyclage du K^+ la quantité de NaCl réabsorbée serait considérablement moindre (vide infra, Bartter de type II) ;
- le recyclage du K^+ conduit à un voltage transépithélial avec positivité à l'intérieur de la lumière, positivité qui facilite le transport paracellulaire de Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , K^+ , NH_4^+ [9]. Le chlorure quitte la cellule par deux canaux chlorures ClC-Ka et ClC-Kb dont la fonction dépend d'une sous-unité B appelée barttine [10,11].

Les identifications génétiques et fonctionnelles du cotransporteur NKCC2 (gène *SLC12A1*), des canaux ROMK (gène *KCNJ1*), et des canaux chlorures ClC-Ka et ClC-Kb (gènes *CLCNKA* et *CLCNKB*) et de la barttine (gène *BSND*) ont été considérablement facilitées par le démantèlement génétique et moléculaire du syndrome de Bartter (Online Mendelian Inheritance in Man™ [MIM] 601 678) une maladie héréditaire caractérisée par une perte en NaCl, une alcalose hypokaliémique et une incapacité à concentrer ou de diluer l'urine (Fig. 3). Les syndromes de Bartter anténataux avec hyperprostaglandinémie sont tous caractérisés par des syndromes polyuriques avec natriurèse et font partie des DIN congénitaux complexes (vide infra).

Action de la vasopressine sur la réabsorption de l'eau

L'hormone antidiurétique chez l'homme est l'arginine-vasopressine (AVP). En sa présence, le tubule collecteur devient perméable à l'eau. Le transport transcellulaire de l'eau est facilité par le gradient de pression osmotique entre l'interstitium médullaire concentré et le liquide tubulaire dilué. Pour le rein humain adulte, la concentration osmolaire maximale est de 1200 mmol/kg ; l'excrétion osmolaire (urée, sulfates, phosphates, électrolytes) étant voisine de 600 mmol/j, le rein doit donc excréter un minimum de 0,5 l. La première étape de l'action antidiurétique de la vasopressine est sa liaison au récepteur V2 inséré dans la membrane basolatérale des cellules principales du tubule collecteur (Fig. 4). La liaison hormone-récepteur est responsable de l'activation de l'adénylyl cyclase, une enzyme membranaire dont l'activation permet l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate (AMP) cyclique. L'activation de l'adénylyl cyclase résulte de l'interaction du récepteur V2 activé avec une protéine G_s (« guanine nucleotide binding protein »). Les protéines G trimériques (α , β , γ) ont une fonction d'interrupteur moléculaire (« switch »). Dans leur conformation en association avec la guanosine diphosphate (GDP), la sous-unité α est associée avec β , γ et la protéine est au repos en ce qui concerne son interaction avec l'effecteur (l'adénylyl cyclase). Le récepteur V2 activé par son agoniste (l'AVP) agit de façon catalytique pour libérer le GDP de la sous-unité α et permettre au GTP de se lier. Le GTP lié induit une conformation active (« on ») de G_{sa} . Le cycle G-protéine GTPase retourne à l'état de repos quand le phosphate terminal de GTP est clivé, que GDP est reformé et que la sous-unité α retourne à l'état quiescent (« off »).

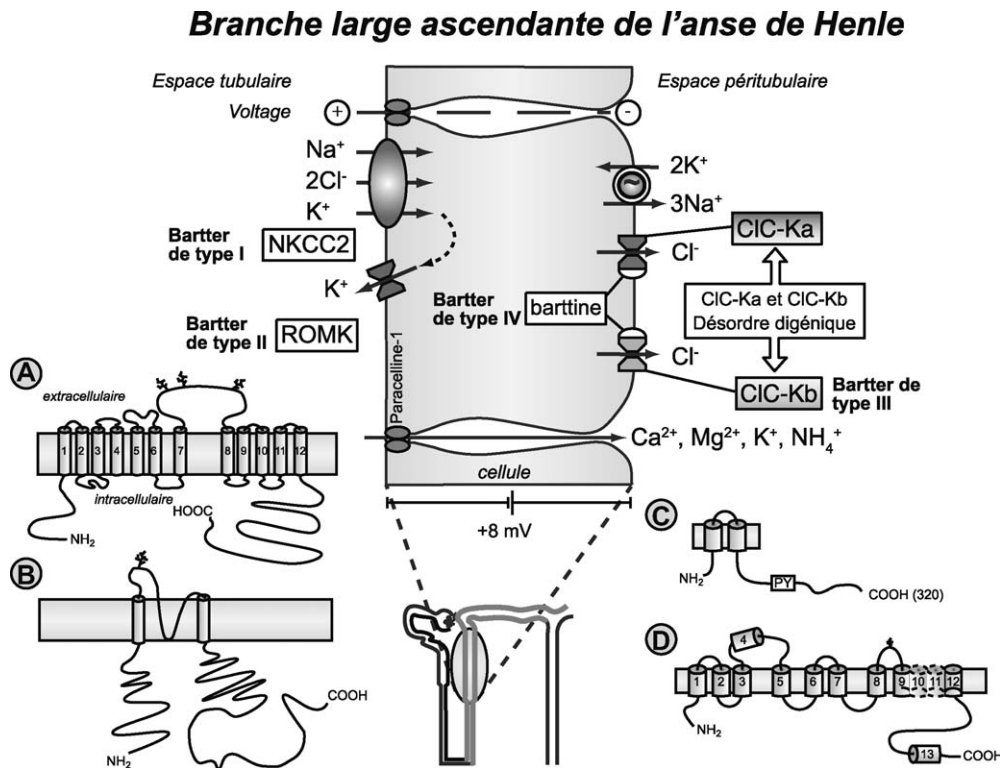


Figure 3 Réabsorption du sodium dans la branche large ascendante de l'anse de Henle. Des syndromes polyuropolydipsiques d'intensité variable, parfois extrêmement sévères, sont souvent observés chez les patients avec syndrome de Bartter : la diurèse aqueuse observée s'accompagne de natriurèse et d'autres perturbations de l'équilibre hydroélectrolytique (potassium, calcium). Les syndromes de Bartter sont secondaires à des mutations avec perte de fonction de quatre gènes différents. 1) Les mutations du gène *SLC12A1* qui code pour le transporteur sodium, potassium, chlorure (triporteur) NKCC2 (A), transporteur inhibé par le bumétamide ou le furosémide, sont responsables des syndromes de Bartter de type I [104]. La protéine NKCC2 est exprimée exclusivement au niveau des membranes apicales de la branche ascendante large de l'anse de Henle. 2) Les syndromes de Bartter de type II sont secondaires à des mutations avec perte de fonction du gène *KCNJ1* codant pour la protéine ROMK [105,106], un canal potassique rectifiant entrant (B). Les mutations du *CLCNKB* codant pour le canal chlorure CLC-Kb (C) ou du gène *BSND* codant pour la protéine barttine (D) sont responsables respectivement des Bartters de types III [107] et IV [10,11,94,95,108] (C, D). Il existe des Bartter digénique CLC-Ka et CLC-Kb [108].

L'augmentation intracellulaire de l'AMP cyclique conduit à la phosphorylation de différents effecteurs par l'intermédiaire de PKA (protéine kinase A) et à la fusion de vésicules endocytaires contenant les canaux à l'eau de type AQP2 à la membrane luminale. L'AQP2 est le canal à l'eau dépendant de la vasopressine, elle est exprimée exclusivement au niveau des cellules principales du tubule collecteur. Elle est exprimée de manière diffuse dans le cytoplasme, dans des conditions de surhydratation (diurèse aqueuse). Au cours de la déshydratation ou de l'administration de 1-désamino-8-D-arginine-vasopressine (dDAVP), la localisation de l'AQP2 est surtout apicale, observation qui confirme l'hypothèse de la navette des canaux à l'eau (navette entre un compartiment cytoplasmique et un compartiment membranaire apical) proposée il y a plus de 20 ans [12].

Transporteur d'urée et recyclage intrarénal de l'urée (Fig. 5)

L'urée est synthétisée par le foie et excrétée par le rein. L'urée représente 40 à 50 % de l'osmolalité urinaire et sa

concentration dans l'urine est remarquable (100 fois la concentration plasmatique d'urée chez l'humain, 250 fois chez les rongeurs) [13]. L'urée s'accumule dans la médullaire rénale, elle contribue ainsi au mécanisme de concentration urinaire et à la conservation de l'eau. Bien que la plupart des livres de références continuent d'affirmer que l'urée traverse librement les membranes cellulaires, sa perméabilité à travers les membranes lipidiques est au contraire remarquablement basse, ce qui est attendu pour une molécule polaire [14]. La perméabilité à l'urée n'est cependant pas nulle et l'urée peut diffuser à travers les membranes si on lui donne un temps suffisant pour le faire. Le temps de passage des liquides au niveau du tubule collecteur, des érythrocytes et des vasa recta est trop court pour permettre une équilibration de l'urée par simple diffusion. Il est donc nécessaire d'impliquer ici des transporteurs d'urée. Il existe deux grandes familles de transporteurs d'urée chez les mammifères : les transporteurs d'urée de type tubulaire rénal (UTA) codés par le gène *SLC14A2* et les transporteurs d'urée de type érythrocytaire et vasculaire (UTB) codés par le gène *SLC14A1*. Ces deux

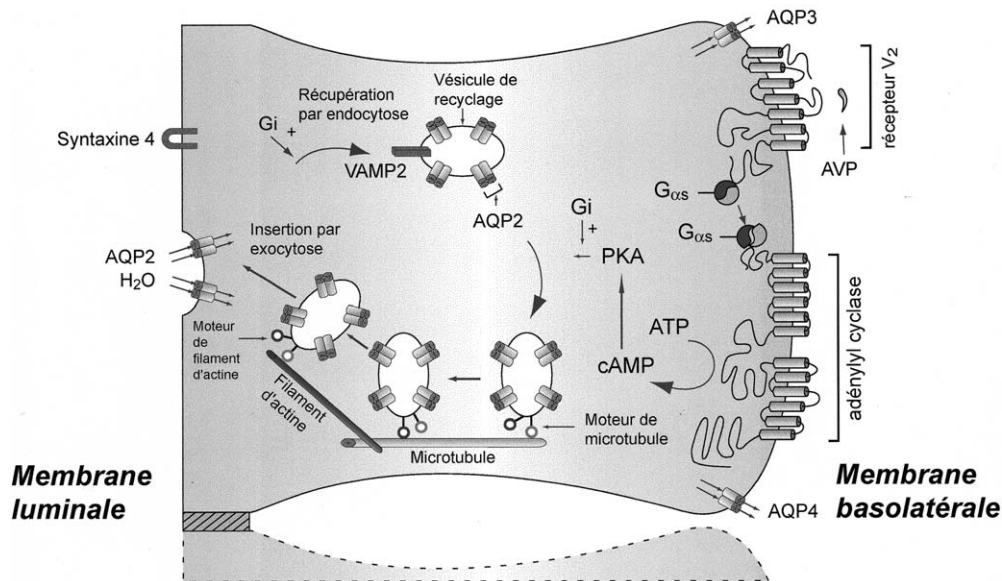


Figure 4 Représentation schématique d'une cellule principale du canal collecteur rénal et des éléments qui conduisent à la réabsorption transcellulaire de l'eau. D'autres fonctions importantes de cette cellule, en particulier la réabsorption sodée par l'intermédiaire du canal épithélial sodique (ENaC) et sa régulation par l'aldostérone ne sont pas représentées [109]. Le récepteur V2 à la vasopressine lie la vasopressine circulante sur le côté basolatéral de la cellule et induit la formation d'adénylate cyclase par l'intermédiaire d'une protéine G trimérique. La phosphorylation de différents effecteurs induit la fusion à la membrane de vésicule endocytaires portant les aquaporines 2. Les microtubules et les filaments d'actine facilitent le mouvement des vésicules porteuses d'aquaporine 2 à la membrane. En présence de vasopressine, la membrane apicale devient perméable à l'eau, l'eau quitte la cellule par les aquaporines 3 et 4 exprimées constitutionnellement au niveau de la membrane basolatérale. L'eau suit les caractéristiques de tonicité environnantes : la lumière tubulaire est hypotonique (beaucoup de molécules d'eau par unité de volume), l'interstitium est hypertonique (peu de molécules d'eau par unité de volume). En l'absence de vasopressine, les vésicules endocytaires contenant les AQP2 sont récupérées par endocytose dans un compartiment sous-endothélial.

gènes sont contigus sur le chromosome 18 chez l'humain et la souris [15]. La protéine UT-B est responsable de l'antigène Kidd (ou JK) et de nombreuses mutations de ce gène ont été rapportées, associées en général à un défaut mineur du pouvoir de concentration urinaire [16].

Cinq isoformes de UTA sont identifiées, toutes dérivant, par épissage alternatif, d'un seul gène. UT-A1 est exprimé au niveau des membranes apicales de la partie terminale du canal collecteur de la médulla interne. L'expression de UT-A3 est augmentée par la vasopressine. UT-A2 est exprimé au niveau des branches descendantes fines des anses de Henle courtes. Le recyclage de l'urée comprend les éléments suivants :

- l'urée est concentrée au niveau du tubule collecteur ;
- l'urée diffuse du tubule collecteur terminal vers l'interstitium médullaire ;
- l'urée est reprise par les vasa recta ascendants ;
- l'urée est réintroduite dans les branches descendantes fines de l'anse de Henle et les vasa recta descendants ;
- l'urée retourne ainsi à la médulla interne.

Défauts de concentration urinaire expérimentaux par invalidation génique

Il est maintenant habituel de déterminer la fonction physiologique précise d'une protéine en utilisant des modèles

d'invalidation génique. Dans ce but, des constructions géniques avec perte de fonction des protéines suivantes : AQP1, AQP1 et UT-B, AQP2, AQP3, AQP4, AQP3 et AQP4, AQP7, AQP8, AQP11, CLCNK1, NKCC2, AVPR2, AGT, AT1A et AT1B, ou UT-A1/3, UT-B ont été réalisées chez la souris [13,17-27]. Les souris *knock out* *Aqp3*, *Aqp4*, *Clcnk-1* et *Agt* n'ont pas d'équivalents reconnus en pathologie humaine, et les humains sans AQP1 [28] n'ont qu'une altération très minime de leur pouvoir de concentration urinaire. Les souris avec mutations [24] *Aqp2-T126M* ont une présentation clinique extrêmement sévère qui rappelle les caractéristiques phénotypiques des patients [29] *AQP2-T126M*. Des souris portant la mutation *F204V* (*Aqp2*) ont été obtenues par mutagenèse à l'éthyl nitrosurée (ENU) [30]. Les souris avec invalidation du gène *Nkcc2* [22] ou du gène *Kcnj1* [31] ont aussi des manifestations polyuriques semblables à celles observées chez les patients avec syndrome de Bartter. Un modèle induit de diabète insipide chez la souris adulte a été réalisé récemment en invalidant le gène *Aqp2* [32].

Stimulation osmotique et stimulation non osmotique de la vasopressine

La régulation osmotique de l'AVP dépend de cellules osmo-réceptrices de la partie antérieure de l'hypothalamus qui perçoivent les modifications de l'osmolalité extracellulaire, altèrent leur volume et modifient leurs influx nerveux dirigés vers les cellules magnocellulaires productrices de vaso-

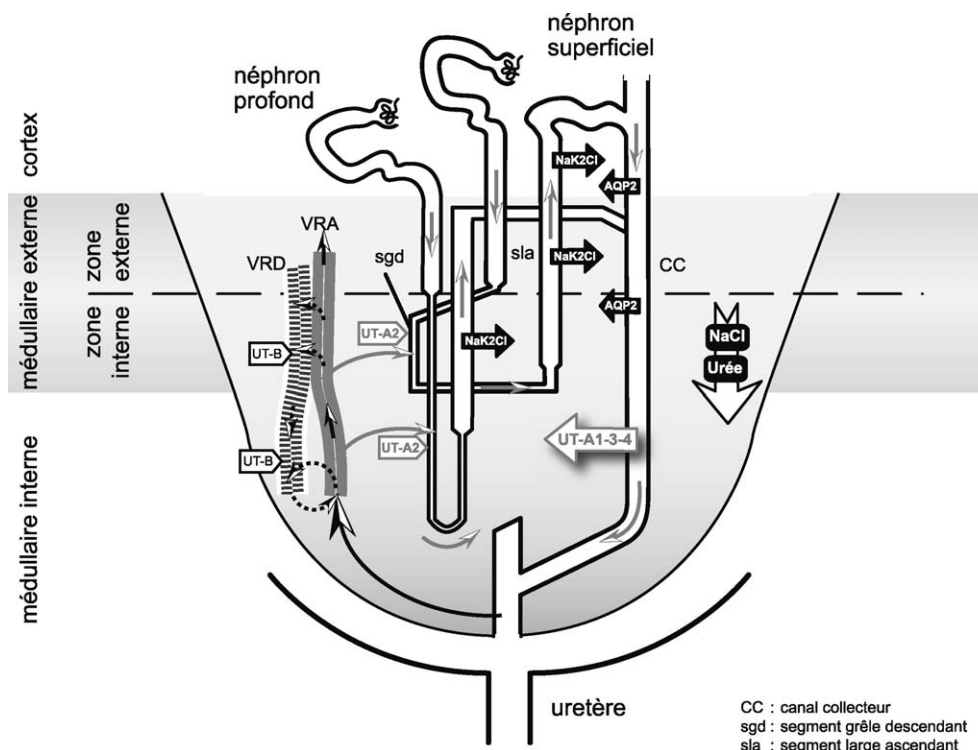


Figure 5 Représentation schématique des transporteurs d'urée dans le néphron ainsi que les voies vasculaires et tubulaires qui contribuent au recyclage de l'urée. Une anse de Henle courte qui atteint la limite interne de la médulla interne, et une anse de Henle longue qui pénètre profondément dans la médulla interne, sont représentées. UT-A1/3 et possiblement UT-A4 sont exprimés au niveau de la membrane apicale du tubule collecteur de la médulla interne. UT-A1/3 sont responsables de la réabsorption d'urée dépendante de la vasopressine. UT-A2 est présent au niveau des branches descendantes fines des néphrons superficiels et profonds. Dans la zone interne de la médulla externe les vasa recta descendants (VRD) et ascendants (VRA) ainsi que les segments grêles descendants (sgd) de l'anse de Henle sont proches l'un de l'autre. L'UT-B est présent dans les VRD et permet un contre-courant échangeur d'urée entre VRA et VRD ainsi qu'entre VRD et sgd. La flèche verticale sur la droite représente le gradient d'osmolalité corticopapillaire constitué principalement d'urée et de NaCl. sla : segment large ascendant ; TC : tubule collecteur. Les flèches noires, fines ; pleines indiquent la livraison et le transit d'urée dans les vasa recta ascendants à partir de la médulla rénale. Le retour (recyclage) d'urée dans la médulla rénale est indiqué par des flèches noires pointillées à partir des routes vasculaires ou par des flèches pleines grises à partir des routes tubulaires [110].

pressine des noyaux supraoptiques et paraventriculaires (Fig. 6). Le volume cellulaire des osmorécepteurs est modifié par des solutions salines hypertoniques ou par du mannitol hypertonique. Au contraire, l'urée hypertonique n'est pas restreinte au milieu extracellulaire et pénètre rapidement dans les cellules : l'urée hypertonique ne modifie ni le volume des osmorécepteurs, ni la sécrétion d'AVP. Les données sur l'osmo- et la tonoréception ainsi que la description des canaux cationiques membranaires inactivés par l'étirement responsable de l'osmoréception ont fait l'objet de revues récentes [33,34]. Le canal à récepteur de potentiel transitoire de type 4 (*transient receptor potential*, TRPV4) [35] est un mécanosenseur activé par les variations d'osmolalité et exprimé au niveau des organes périventriculaires, soit la lame terminale de l'organum vasculosum et l'organe subfornical (pour la localisation anatomique de ces régions, Fig. 6). Les cellules osmoréceptrices sont très sensibles à des modifications minimales de l'osmolalité extracellulaire : en cas de déshydratation, une augmentation aussi faible que 1 % de l'osmolalité stimule la libération d'AVP. À l'inverse, suite à une ingestion d'eau, une diminu-

tion de 1 % de l'osmolalité supprime la libération d'AVP. L'AVP peut être stimulée de manière non osmotique par des modifications importantes (> 10 %) du volume sanguin ou de la pression artérielle [36].

La stimulation osmotique de l'AVP obtenue par déshydratation et/ou par infusion de soluté salé hypertonique est utilisée pour déterminer la capacité de sécrétion de vasopressine par l'hypophyse postérieure. Le test direct de capacité sécrétoire consiste à mesurer l'AVP plasmatique à des niveaux variables de déshydratation et à les comparer à des valeurs normales. On corrèle ensuite les concentrations plasmatiques d'AVP obtenues à l'osmolalité urinaire [37].

Le test indirect de capacité sécrétoire de l'AVP consiste à mesurer l'action de l'AVP sur l'osmolalité urinaire plutôt que l'AVP elle-même. Pour ce, les osmolalités plasmatiques et urinaires sont mesurées à intervalles réguliers pendant la déshydratation. L'osmolalité urinaire maximale est alors comparée à l'osmolalité urinaire obtenue après injection de pitressine ou de dDAVP [37].

Dans le diabète insipide central (neurogénique), la sécrétion de la vasopressine sera insuffisante ou abolie ;

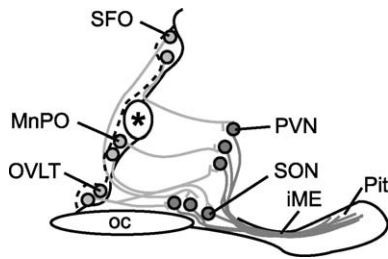


Figure 6 Représentation schématisée des voies osmorégulatrices de l'hypothalamus, il s'agit ici d'une section sagittale du cerveau ventral au niveau du troisième ventricule chez la souris. Les neurones de la lame terminale (*lamina terminalis*) – qui comprennent l'organe vasculaire de la lame terminale (OVLT : *organum vasculosum lamina terminalis*), le noyau préoptique médian (MnPO : *median preoptic nucleus*) et l'organe subfornical (SFO : *subfornical organ*) -- répondent à l'hypertonie plasmatique par la voie de leurs projections axonales (lignes grises) vers les neurones magnocellulaires des noyaux paraventriculaires (PVN : *paraventricular nucleus*) et supraoptiques (SON : *supraoptic nucleus*). Les axones de ces neurones magnocellulaires forment le tractus hypothalamo-neurohypophysaire qui parcourt l'éminence médiane pour atteindre l'hypophyse postérieure, lieu de neurosécrétion de la vasopressine et de l'ocytocine [111].

au contraire une sécrétion normale ou supranormale d'AVP sera observée dans le diabète insipide néphrogénique (Fig. 7).

Les tests qui visent à explorer la sécrétion non osmotique (barorécepteur dépendante) de l'AVP ne sont pas utilisés comme épreuves diagnostiques du diabète insipide central ou néphrogénique, car ils n'apportent que peu de renseignements supplémentaires et sont techniquement difficiles à réaliser [38].

Autres actions cellulaires de la vasopressine

L'AVP se lie aux moins à quatre sous-types distincts de récepteurs : les récepteurs V1a, V1b, V2 et OT (ocytocine). Ces récepteurs sont clonés et séquencés [39-47]. Ils appartiennent tous à la très grande famille des récepteurs à sept passages membranaires dont la signalisation se fait par l'intermédiaire d'une protéine G hétérotrimérique [48]. Les récepteurs à la vasopressine font donc partie de la grande famille de la rhodopsine qui comprend 701 membres [49]. Les récepteurs V1a, V1b et OT interagissent sélectivement avec les protéines G de la famille Gq11. Ces protéines activent des isoformes distinctes de la phospholipase C_β et conduisent à l'hydrolyse du phosphatidyl inositol-1,4,5-triphosphate et à la formation d'inositol-1,4,5-triphosphate (IP3). Cette petite molécule hydrosoluble et diffusible est le messager intracellulaire responsable d'une mobilisation du calcium à partir du réticulum endoplasmique. L'agrégation plaquettaire, la glycogénolyse hépatique et les effets presseurs de l'AVP sont médiés par les récepteurs V1a et par l'augmentation du calcium intracellulaire. Les récepteurs V1b sont exprimés au niveau de l'hypophyse antérieure. Ces récepteurs sont responsables de la sécrétion d'*adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) par l'antéhypophyse. Cette sécrétion d'ACTH est sous le double contrôle

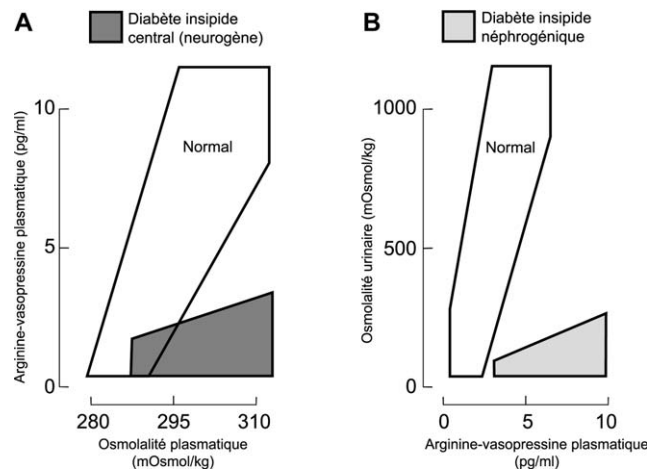


Figure 7 Diagnostic différentiel des polyuries : mesures de l'arginine-vasopressine plasmatique (P_{AVP}) de l'osmolalité plasmatique (P_{Osm}) et de l'osmolalité urinaire U_{Osm} . A. Partie gauche : corrélation entre P_{AVP} et P_{Osm} pendant la déshydratation et/ou la perfusion de solution saline hypertonique. Les patients avec polydipsie primaire ou les patients avec diabète insipide néphrogénique (DIN) ont des valeurs normales (surface ouverte) : au contraire, les patients avec diabète insipide neurogène (central) ont des réponses subnormales (surface gris foncé). B. Partie droite : corrélation entre U_{Osm} et P_{AVP} pendant des épreuves de déshydratation et/ou de charge en eau. Les patients avec diabète insipide central (neurogène) et les patients avec polydipsie primaire ont des valeurs normales (surface ouverte). Au contraire, les patients avec DIN ont une urine hypotonique malgré les concentrations élevées de P_{AVP} (surface gris clair). Figure modifiée [112].

de la *corticotropin-releasing hormone* (CRH) et de l'AVP [43,50].

Comment exprimer de manière quantitative l'excrétion de l'eau ?

Polyuries osmotiques et non osmotiques

Le diabète insipide est caractérisé par l'excrétion de grandes quantités (> 30 ml/kg par jour) d'urine hypo-osmolaire (< 250 mmol/kg) : il s'agit d'une polyurie non osmotique. Au contraire, la diurèse est osmotique (excrétion des solutés > 60 mmol/h) quand l'urine contient de grandes quantités de substances osmotiques exogènes (glycérol, mannitol, produits de contraste radiologiques) ou endogènes (urée, glucose). Les diurétiques de l'anse peuvent aussi induire une diurèse osmotique [51].

Clairance osmolaire, clairance de l'eau libre et équilibre de la tonicité

Le débit urinaire peut être divisé en deux compartiments. Le premier compartiment est isotonique ; il est appelé clairance osmolaire (C_{Osm}) : c'est le volume nécessaire pour excréter des solutés à la même concentration que celle du plasma. Le second compartiment est appelé clairance de l'eau libre (C_{H_2O}) : c'est un volume théorique d'eau libre

de soluté ; ce volume, positif ou négatif, doit être ajouté (clairance de l'eau libre TC_{H_2O}) à la portion isotonique de l'urine (C_{Osm}) pour créer une urine hypo- ou hypertonique [51]. Le calcul de l'équilibre de la tonicité (*tonicity balance*) permet de démontrer que les hypernatrémies sont parfois d'origine iatrogène et guide le traitement [52].

Clinique et biologie des diabètes insipides néphrogéniques héréditaires

Environ 90 % des patients avec DIN héréditaire sont de sexe masculin avec un DIN à transmission liée à l'X (MIM 304 800), en rapport avec des mutations dans le gène *AVPR2* codant pour le récepteur V2 de la vasopressine [53]. Ce gène est localisé en Xq28.

Dans environ 10 % des familles étudiées, le diabète insipide néphrogénique héréditaire a une hérédité autosomique récessive ou autosomique dominante (MIM 222 000 et 125 800) [53]. Dans ces cas, les individus atteints portent des mutations dans le gène aquaporine-2 (*AQP2*). Ce gène, localisé dans la région chromosomique 12q13, code le canal à l'eau *AQP2* dont l'expression dépend de la vasopressine.

Le syndrome de Bartter [54] (MIM 601 678) et la cystinose [55] (MIM 219 800) sont aussi caractérisés par des syndromes polyuriques d'intensité variable mais parfois très sévères. Dans le syndrome de Bartter, le syndrome polyurique est impur car il s'accompagne d'un défaut héréditaire de la réabsorption en chlorure de sodium. Dans la cystinose, la polyurie fait partie d'un désordre tubulaire généralisé de type Fanconi.

DIN héréditaires liés à l'X

Le DIN lié à l'X est une maladie rare. Nous avons calculé une incidence de 8,8 par million d'enfants mâles à la naissance [56]. Cependant, certaines communautés rurales de la Nouvelle-Écosse et du Nouveau-Brunswick dans l'Est du Canada ont une fréquence de cette maladie génétique beaucoup plus élevée [57]. Le DIN lié à l'X est observé chez des familles caucasiennes, afroaméricaines, africaines, iraniennes, asiatiques, etc. [57-60]. Il semble donc qu'aucun group ethnique ne soit épargné.

Caractéristiques cliniques et diagnostic différentiel avec le diabète insipide central (neurogène) autosomique dominant

Les caractéristiques cliniques « historiques » de la maladie sont l'hypernatrémie, l'hyperthermie, le retard mental et les épisodes répétés de déshydratation. La détection précoce par diagnostic génétique dès les premiers jours de la vie devrait permettre de reléguer les caractéristiques ci-dessus mentionnées dans l'histoire de la médecine et de ne conserver, au début du XXI^e siècle, que la difficulté d'hydrater et de nourrir ces patients pendant les premières années de leur vie. Pour nous, le retard mental, si abondamment décrit dans la littérature antérieure, est une conséquence directe des épisodes répétés de déshydratation méconnus ou traités trop tardivement. Donc, deux caractéristiques historiques suggérant un diagnostic de DIN

lié à l'X sont l'aspect héréditaire et le retard mental lié aux garçons atteints. Ainsi la famille, décrite en 1892 par McIlraith [61] et discutée par Reeves et Andreoli [62], avait probablement un DIN lié à l'X. Lacombe [63] et Weil [64] ont, en revanche, décrit des diabètes insipides héréditaires à transmission autosomique dominante et sans retard mental. Les descendants de la famille, décrite par Weil, ont un diabète insipide central (neurogène) autosomique dominant [58]. Ces patients conservent une capacité limitée pour sécréter de la vasopressine dans les premières années de la vie et ainsi ne souffrent ni de déshydratation, ni de retard mental. La capacité de concentration urinaire en réponse à la vasopressine exogène est entièrement normale chez les patients avec diabète insipide central autosomique dominant.

La polyurie et la polydipsie sont présentes très précocement et nous avons observé des épisodes de déshydratation dès le troisième jour de vie. La grossesse d'un enfant atteint ne s'accompagne jamais d'un polyhydramnios. Le polyhydramnios est exclusivement observé pendant la grossesse qui conduit à la naissance d'enfants avec syndrome de Bartter [11,54]. Les enfants avec diabète insipide néphrogénique lié à l'X sont irritables, pleurent presque constamment et, bien qu'assoiffés, vomissent fréquemment le lait qui leur est donné, sauf si le lait est précédé par l'administration d'eau. La constipation, la fièvre inexpliquée, l'incapacité à prendre du poids, l'absence de sudation, l'augmentation des symptômes en cas de temps chaud sont fréquemment observées. Les épisodes sévères de déshydratation peuvent conduire à la mort. L'absorption de grandes quantités d'eau et la restriction sodée et protéique peuvent conduire à un nanisme hypocalorique. L'évolution « historique » des enfants atteints est bien décrite par Mathieu et Loirat [65]. Dans leur expérience, l'évolution initiale restait dominée par la fréquence des accidents de déshydratation ; ultérieurement l'adaptation spontanée des boissons aux besoins est excellente et la maladie devient compatible avec une parfaite santé physique. Nous estimons que les accidents de déshydratation sévère peuvent être tous prévenus par une détection et une surveillance autoritaire. La dilatation de l'arbre urinaire est secondaire à la polyurie [58]. Elle n'est pas spécifique de la maladie, elle peut être observée quelle que soit l'étiologie de la polyurie, par exemple dans les diabètes insipides centraux ou dans les polydipsies psychogènes (ou potomanies). L'insuffisance rénale peut être le résultat d'épisodes répétés de déshydratation avec thrombose glomérulaire [58]. La dilatation de l'arbre urinaire, la grande capacité vésicale, toutes deux induites par le débit urinaire élevé peuvent induire, à long terme, une néphropathie de type obstructive avec insuffisance rénale progressive [66,67]. Il est important que les enfants atteints de DIN congénital sévère urinent fréquemment et pratiquent une double miction : après une première miction, l'enfant-l'adulte doit attendre et tenter de pratiquer une seconde miction dans le but de réaliser une vidange vésicale complète.

Diagnostic clinique et biochimie

Il faut souligner l'importance d'une histoire familiale détaillée et la construction d'un arbre généalogique précis.

Des enfants de sexe masculin morts avant l'âge d'un an sans diagnostic défini avec une mauvaise croissance staturopondérale et des vomissements répétés peuvent indiquer l'existence antérieure de la maladie. La construction de l'arbre généalogique est orientée sur la transmission liée à l'X. Dans la plupart des cas (70 % dans notre expérience), une histoire familiale est retrouvée mais plusieurs générations peuvent s'être écoulées avant la naissance, à nouveau, d'un garçon atteint. Donc la plupart des cas représentent des mutations ancestrales mais de nombreux cas sporadiques peuvent correspondre à des mutations de novo [56,59].

Diagnostic génétique et reconnaissance précoce du DIN

Idéalement, dans toutes les familles où la maladie est bien documentée par l'existence d'un garçon atteint du DIN, la mutation du gène du récepteur V2 devrait être déterminée (vide infra) et toutes les femmes à risque et en âge de procréer devraient avoir leur statut identifié (transmettrice ou non transmettrice). Si une femme transmettrice de la maladie est porteuse d'un enfant de sexe masculin, il suffit d'obtenir rapidement, à la naissance, du sang du cordon, d'extraire l'ADN (ADN) et de réaliser une analyse mutationnelle [59,68]. Le résultat d'une telle étude génétique peut prendre de deux à quatre jours et il suffira, en parallèle, d'évaluer les symptômes et de mesurer l'osmolalité urinaire et la natrémie du nouveau-né à risque. Si le DIN est affirmé par analyse génétique et que l'osmolalité urinaire est inférieure à 100 mmol/kg, d'autres tests ne sont pas nécessaires et l'hydratation attentive de l'enfant et son traitement (hydrochlorothiazide, régime pauvre en sel) doivent commencer immédiatement.

Diagnostic phénotypique avant l'âge d'un an

La polyurie est nette, égale ou supérieure à 500 ml/24 h, et atteignant 1 à 2 1/24 h chez le nourrisson, avec, en période d'hydratation normale, une densité inférieure à 1005 et une osmolalité urinaire entre 50 et 100 mmol/kg. Le rapport U/P_{Osm} est toujours inférieur à l'unité. Ces caractéristiques sont bien différentes de l'excrétion urinaire normale (Tableau 2). Si une sous-hydratation chronique ou des accidents de déshydratation sont survenus, avec natrémie supérieure à 150 mEq/l et une osmolalité urinaire inférieure à 300 mmol/kg, on peut démontrer la résistance tubulaire à

la vasopressine en administrant 1 µg de dDAVP (250 µl d'une solution contenant 4 µg/ml) par voie sous-cutanée ou intraveineuse lente (dans une poche à perfusion et en 20 minutes). L'urine est collectée toutes les 30 minutes au cours des 120 minutes suivantes. Les valeurs normales après injection de dDAVP sont décrites dans le Tableau 3. Dans le cas du DIN lié à l'X, aucune augmentation de l'osmolalité urinaire n'est observée après dDAVP. Pendant cette épreuve de concentration urinaire à la dDAVP, l'eau ne doit pas être restreinte. L'épreuve de restriction hydrique est par ailleurs inutile lorsqu'on a enregistré les données biologiques plasmatiques et urinaires à l'occasion d'un accident aigu de déshydratation. Son seul but serait de faire le diagnostic différentiel avec la polydipsie psychogène, qui ne s'accompagne jamais de déshydratation, ou avec le diabète insipide central, exceptionnel à cet âge et répondant d'emblée à la dDAVP [38].

Diagnostic phénotypique complet (enfant et âge adulte)

Ces épreuves ne sont indispensables ni au diagnostic ni au traitement mais il est utile d'étudier au complet au moins un enfant ou un adulte de sexe masculin atteint dans chaque famille. Ces épreuves et leur interprétation ont permis à mon équipe la caractérisation phénotypique stricte des DIN liés à l'X [69-71]. Dans toutes les familles étudiées jusqu'à présent, l'homogénéité phénotypique va de pair avec l'homogénéité génotypique : nous avons toujours trouvé dans ces familles des mutations dans le gène du récepteur V2.

Épreuve de déshydratation. Son but est de démontrer la résistance tubulaire rénale à la sécrétion endogène de vasopressine, sécrétion stimulée par la déshydratation.

Cette épreuve doit toujours avoir lieu de jour, sous surveillance médicale immédiate. Elle ne doit jamais dépasser quatre heures. Des prélèvements plasmatiques (Na, Osm, vasopressine) sont pratiqués chaque heure. L'osmolalité et le volume urinaire sont mesurés toutes les 30 minutes. Les résultats de natrémie doivent être immédiatement disponibles après chaque prélèvement de sang pour éviter toute déshydratation sévère arbitrairement définie par une natrémie supérieure à 150 mEq/l. La soif doit être notée chaque heure en s'aidant d'une échelle visuelle.

Par exemple, un garçon de huit ans (poids corporel 31 kg) avec un diagnostic clinique de DIN, continue à excréter 300 ml/h d'urine diluée ($U_{Osm} = 85$ mmol/kg) pendant une épreuve de déshydratation de quatre heures. Il s'est plaint d'une soif intense. Sa natrémie maximale fut de 155 mEq/l ($P_{Osm} = 310$ mmol/kg). Le patient a reçu 1 µg de dDAVP en sous-cutané et on lui permit de boire de l'eau. Des mesures répétées d'osmolalité urinaire confirmeront la résistance à l'hormone antidiurétique.

Il aurait été dangereux et inutile de continuer la déshydratation dans notre expérience.

Tableau 2 Débits urinaires (en ml/24 h) des nouveau-nés et des enfants

Âge	Moyenne	Limites à 95 % des observations
1 jour	17	(0-68) ^a
2 jours	34	(0-84) ^a
3-10 jours	-	100-300
10 jours-2 mois	-	250-450
2-12 mois	-	400-500
1-3 ans	-	500-600
3-5 ans	-	600-700
5-8 ans	-	650-1000
8-14 ans	-	800-1400

^a Les chiffres entre parenthèses expriment les valeurs extrêmes observées. Ces données sont extraites de *Documenta Geigy, Scientific Tables*, 7th édition, 1970, p. 681.

Tableau 3 Osmolalité urinaire maximale (U_{Osm} max) après administration de 1-désamino-8-D-arginine-vasopressine (dDAVP)

Âge (semaines)	U_{Osm} max (mmol/kg)
1-3	385 (350-430)
4-6	565 (480-630)

Épreuve au dDAVP. Perfusion intraveineuse d'une dose pharmacologique de dDAVP (0,3 µg/kg de poids corporel jusqu'à un maximum de 24 µg) : son but est de démontrer :

- la résistance urinaire à la dDAVP ;
- l'absence de réponse hémodynamique et coagulante à la dDAVP ;
- l'absence de stimulation de l'AMP cyclique plasmatique par dDAVP.

Ce test a lieu sans déshydratation. Des prélèvements plasmatiques et urinaires sont réalisés toutes les 30 minutes. Après une période témoin de 60 minutes, une perfusion lente de dDAVP (0,3 µg/kg de poids corporel dans 100 ml de soluté salé physiologique infusé en 20 minutes à l'aide d'une pompe proportionnelle) est réalisée et des prélèvements plasmatiques et urinaires sont effectués toutes les 30 minutes pendant les 150 minutes qui suivent le début de la perfusion. La dDAVP ne doit jamais être administrée rapidement en intraveineuse, car elle induit des hypotensions sévères chez les individus normaux. Chez les patients de sexe masculin avec DIN lié à l'X, l'osmolalité urinaire et la clairance de l'eau libre resteront inchangées (Fig. 8) ; ni la pression artérielle ni le facteur de von Willebrand ne varieront [70,71] ; l'AMP cyclique plasmatique ne sera pas stimulé [70]. Ces résultats indiquent une anomalie de fonctionnement du récepteur V2 rénal et extrarénal (les récepteurs V2 extrarénaux sont mal définis mais ils expliquent la stimulation des facteurs de coagulation et l'hypotension observée après la dDAVP administrée à dose pharmacologique [70,71]. Ces données indiquent également que le DIN lié à l'X est un défaut situé en amont de l'AMP cyclique. Cette hypothèse a été confirmée par la découverte de mutations dans le gène du récepteur V2 chez les familles avec DIN lié à l'X [59,60,68,72-75].

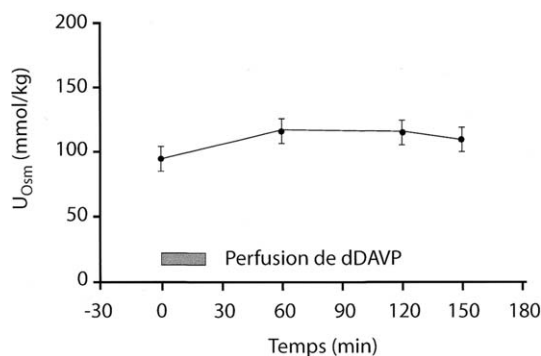


Figure 8 Osmolalité urinaire (U_{Osm}) après perfusion de dDAVP (0,3 µg/kg de poids corporel jusqu'à un maximum de 24 µg perfusé de 0 à 20 minutes) chez 13 patients avec diabète insipide néphrogénique lié à l'X provenant de six familles différentes avec mutations bien identifiées du gène du récepteur V2. L'osmolalité urinaire est inchangée de même que (non représentées) la clairance de l'eau libre et la clairance osmoalaire. La moyenne et l'intervalle de confiance de la moyenne sont indiqués.

Analyse génétique moléculaire : mutations du gène du récepteur V2, détection des transmettrices

Le clonage du gène humain du récepteur V2 de la vasopressine a été publié en 1992 [39]. Ce gène est appelé *AVPR2*, il est situé en Xq28 (la partie la plus distale du bras long du chromosome X). La découverte de mutations dans l'*AVPR2*, mutations qui déterminent le phénotype DIN lié à l'X, a confirmé l'identification de ce gène. Ce gène est petit (environ 2 kb), il contient trois exons et deux introns. La séquence de l'ADN complémentaire prédit un polypeptide de 371 acides aminés (aa) avec sept domaines transmembranaires, quatre domaines extracellulaires et quatre domaines intracellulaires (Fig. 9). La structure de ce récepteur est caractéristique de celle des récepteurs membranaires liés aux protéines G, une vaste famille comprenant la rhodopsine, les récepteurs α et β adrénergiques, muscariniques, les récepteurs à la thrombine etc. [76]. L'analyse génétique de familles avec DIN lié à l'X est réalisée par séquençage direct après amplification par *polymerase chain reaction* (PCR).

À ce jour, plus de 183 mutations *AVPR2* ont été identifiées dans 239 familles d'origines ancestrales différentes (consultez aussi la NDI Mutation Database à : <http://www.medicine.mcgill.ca/nephros/>). La moitié de ces mutations sont des mutations faux-sens, c'est-à-dire qu'un seul aa sauvage est remplacé par un autre aa mutant. Le reste des mutations se répartit comme suit :

- 27 % sont des mutations avec décalage du cadre de lecture par délétion ou insertion d'un ou plusieurs nucléotides ;
- 11 % sont des mutations non-sens, c'est-à-dire qui génèrent un signal stop ;
- 5 % sont de grandes délétions ;
- 4 % sont des délétions ou insertions en phase ;
- 2 % sont des mutations d'épissage.

Des mutations ont été identifiées affectant chaque domaine du récepteur V2 de la vasopressine. Nous avons identifié des mutations uniques (dites « privées »), des mutations récurrentes et des mécanismes probables de mutagenèse [56,59]. Dix mutations récurrentes (D85N, V88M, R113W, Y128S, R137H, S167L, R181C, R202C, A294I, et S315R) ont été identifiées chez 35 familles d'origines ancestrales indépendantes. L'expression in vitro de ces mutations *AVPR2* indique que la majorité des récepteurs mutés sont retenus dans le réticulum endoplasmique : incapables de s'insérer dans la membrane plasmique, ils ont perdu leur fonction de signalisation [77]. Ce défaut de transport intracellulaire est un mécanisme général partagé par de nombreuses maladies héréditaires dues à des mutations dans des gènes codant pour des protéines membranaires [78,79]. Nous avons récemment démontré que des antagonistes non peptidiques du récepteur de la vasopressine pouvaient « replicaturer » les récepteurs *AVPR2* mutants et augmenter l'osmolalité urinaire chez des patients avec DIN lié à l'X porteurs des mutations del62-64, R137H et W164S [80,81].

Diabètes insipides néphrogéniques autosomiques récessifs et dominants secondaires à des mutations du gène *AQP2*

Des DIN avec transmission père-fils, défaut situé en aval de l'AMP cyclique et stimulation normale des facteurs de coagulation par la dDAVP chez des sujets de sexe masculin ont suggéré l'existence d'un autre type de DIN héréditaire [82-84]. Un patient avec DIN congénital et stimulation normale des facteurs de coagulation par la dDAVP fut trouvé porteur de mutations (hétérozygote composé R187C et S217P) sur chaque allèle du gène *AQP2* [85] (Fig. 10). À ce jour, 35 mutations *AQP2* ont été identifiées chez 40 familles avec DIN autosomique dominant ou autosomique récessif. Ces mutations se répartissent comme suit : 65 % de mutations faux-sens ;

- 23 % de mutations avec décalage du cadre de lecture secondaire à des délétions ou insertions d'un petit nombre de nucléotides ;
- 8 % de mutations non-sens ;
- 4 % de mutations d'épissage (pour des informations additionnelles, consulter la NDI Mutation Database à : <http://www.medicine.mcgill.ca/nephros/>) [Fig. 10].

Les études d'expression des protéines mutantes *AQP2* ont démontré, comme pour l'expression in vitro des mutants *AVPR2*, leur rétention intracellulaire et leur impossibilité d'atteindre une conformation compatible avec leur maturation intracellulaire et leur insertion dans des vésicules endocytaires [29,86-88].

Les mutations *AQP2* responsables du DIN autosomique récessif sont distribuées dans tout le gène alors que les mutations dominantes ne sont localisées que dans la partie carboxyl-terminale de l'*AQP2* [89-92]. La famille avec phénotype autosomique dominant, décrite par Ohzeki en 1984, [82] fut séquencée et identifiée comme hétérozygote pour la délétion carboxyl terminale 721delG [90]. Le phénotype dominant de ces mutations spécifiques peut s'expliquer par la formation d'hétérotétramères avec cheminement intracellulaire altéré [89,91,93].

Polyurie, polydipsie et déshydratation chez les patients avec cystinose

La polyurie peut être minime et seulement induire une énu-résie persistante, ou, à l'opposé, peut être sévère et même contribuer au décès par déshydratation chez des enfants avec gastroentérites [55].

Polyurie et tubulopathies héréditaires avec pertes de sel et de potassium

Les enfants avec hypo- ou isosthénurie, hypercalciurie et dont la grossesse menant à leur naissance a été caractérisée par un polyhydramnios, ont une perte de fonction des transporteurs tubulaires de la branche ascendante de Henle ROMK (gène *KCNJ1*) et NKCC2 (gène *SLC12A1*) [54] (Fig. 3). Les patients avec polyhydramnios, polyurie sévère, hyponatrémie, hypochlorémie, alkalose métabolique et surdité

neurosensorielle ont une perte de fonction de la barttine (gène *BSND*) [11,94]. La barttine est la sous-unité β du canal chlorure (Fig. 3). Elle est exprimée au niveau basolatéral de la branche ascendante de l'anse de Henle et dans l'oreille interne [10,95]. Ces nouvelles données confirment l'importance des protéines ROMK, NKCC2 et barttine pour transférer suffisamment de NaCl dans l'interstitium médullaire et générer, en conjonction avec l'apport d'urée, un milieu hypertonique clé dans l'établissement et le maintien du contre-courant (Fig. 1).

Traitement

Les recommandations et les calculs théoriques réalisés par Mathieu et Loirat sont toujours d'actualité. Ces auteurs considérant que l'osmolalité urinaire des patients atteints étant fixe, leur débit urinaire sera en corrélation directe avec la charge osmotique. La charge osmotique peut être calculée par la formule :

$$Q_{Osm} = 2 (Na + K - mmol) + 4 (protéines - g) + \frac{(phosphore - mg)}{31}$$

On s'aperçoit qu'un régime désodé (1 mEq/kg par 24 heures) avec une restriction protéique limitée (2 g/kg par 24 heures) sont importants.

L'apport hydrique théorique est :

$$Q_{Osm} / U_{Osm} + \text{pertes extrarénales}$$

(U_{Osm} étant l'osmolalité urinaire en dehors des épisodes de déshydratation).

Une hydratation abondante et continue ainsi qu'une surveillance très attentive du poids et de la température sont nécessaires. On doit offrir de l'eau toutes les deux à trois heures, y compris la nuit ! L'hospitalisation de ces enfants est parfois indispensable ainsi que l'installation d'une sonde gastrique pour nutrition et hydratation entérale. L'hydrochlorothiazide (1 à 2 mg/kg par jour) et l'indométacine (1,5 à 3,0 mg/kg) diminuent de 30 à 50 % l'excrétion de l'eau [58,96]. Les quantités considérables d'eau absorbées par ces patients exagèrent le reflux gastro-œsophagien physiologique des enfants et beaucoup de jeunes patients vomissent après l'absorption de grandes quantités d'eau. L'utilisation de bloqueurs H2, de métoprolamide ou de dompéridone améliore ces symptômes. La majorité des patients adultes ne prennent aucun traitement.

Dépistage génétique précoce des patients avec diabète insipide néphrogénique

Le dépistage précoce des mutations *AVPR2*, *AQP2* ou de celles responsables du syndrome de Bartter (*KCNJ1*, *SLC12A1*, *BSND*) dans les familles déjà caractérisées par la présence d'un enfant atteint permet un diagnostic et un traitement précoce et évite, dans la majorité des cas, la survenue d'épisodes sévères de déshydratation (*AVPR2*, *AQP2*) ou de contraction de volume (*KCNJ1*, *SLC12A1*, *BSND*). Nous avons réalisé le diagnostic de DIN lié à l'X à partir d'échantillons de villosités chorales ($n = 4$), de cellules amniotiques cultivées ($n = 5$) ou de sang du cordon

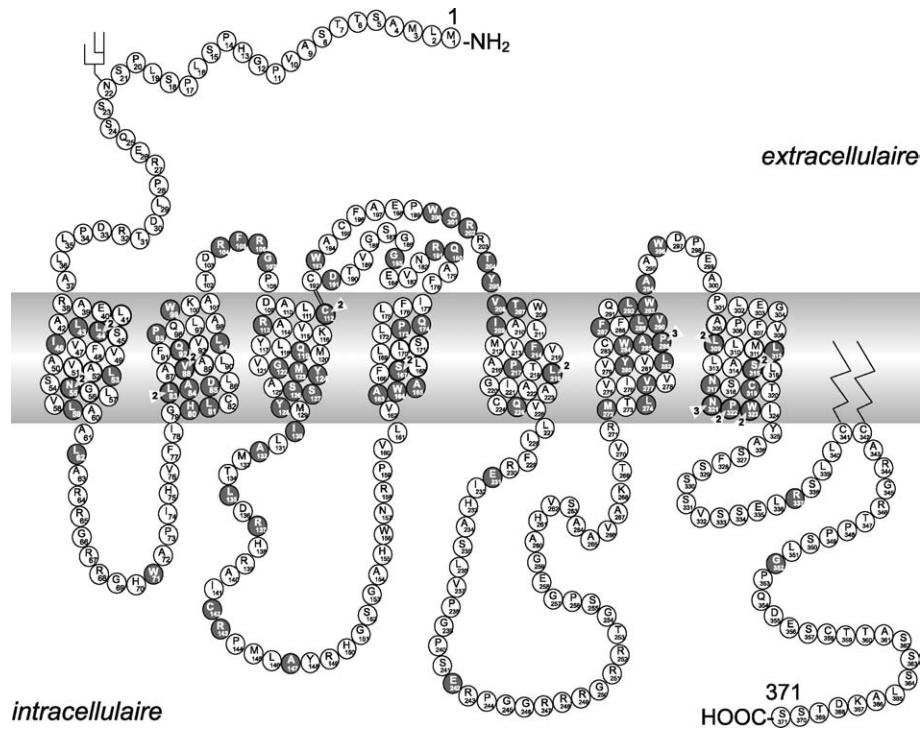


Figure 9 Représentation schématique plane du récepteur V2 de la vasopressine, de ses sept passages transmembranaires et de ses 371 acides aminés ; 183 mutations identifiées par des cercles gris foncé correspondant à l'acide aminé modifié (ou au début de la séquence modifiée quand il y a décalage du cadre de lecture) sont représentées. Les acides aminés sont identifiés par un code à une seule lettre. Un chiffre sous l'acide aminé indique plus d'une mutation sur le même codon. Les mutations sont nommées d'après les recommandations publiées [113]. Les domaines extracellulaires, transmembranaires et cytoplasmiques ont été définis par Mouillac et al. [114].

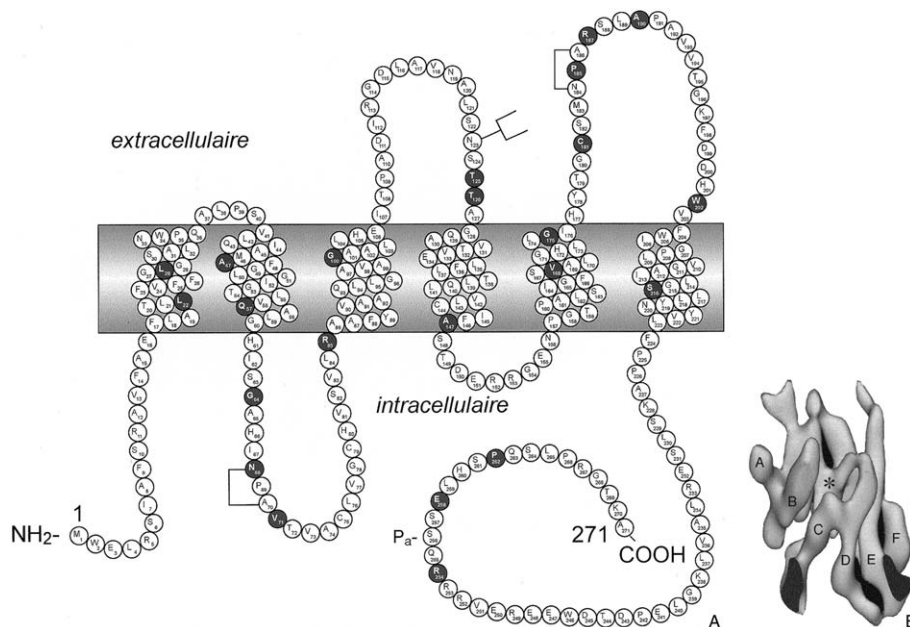


Figure 10 Représentation schématique de l'aquaporine 2 et de 35 mutations responsables de diabète insipides néphrogéniques autosomiques dominants et récessifs. Un monomère d'aquaporine est représenté avec six hélices transmembranaires. La localisation des boîtes NPA (asparagine, proline, alanine) est aussi représentée.

($n = 17$). Vingt-trois enfants furent testés, 12 garçons étaient atteints, sept garçons étaient indemnes et quatre filles furent identifiées comme non transmettrices. Les garçons atteints sont systématiquement traités, dès la première semaine de vie, à l'aide d'une diète pauvre en sel avec de l'hydrochlorothiazide. Ces enfants nécessitent cependant une attention soutenue pendant les premières années pour éviter tout épisode de déshydratation et pour maintenir une courbe de croissance adéquate.

Diabète insipides néphrogéniques acquis

Les formes secondaires de DIN sont rarement complètes. Ainsi, la possibilité d'élaborer une urine concentrée faiblement est conservée et la polyurie chez l'adulte est en général inférieure à 6 à 8 l/24 h. L'étiologie la plus fréquente est l'administration chronique de lithium pour maladie psychiatrique (essentiellement dans les psychoses maniacodépressives) [97]. Sous surveillance stricte et répétée des lithémies, une diète pauvre en NaCl associée ou non à l'hydrochlorothiazide ou à l'amiloride diminue la polyurie et permet la diminution de la dose de carbonate de lithium nécessaire au maintien d'une lithémie efficace (environ 1 mmol/l) [58]. Les autres causes de DIN secondaires sont présentées au **Tableau 1** et leur discussion détaillée est présentée à la référence [98]. La déméclocycline est utile dans le traitement des syndromes de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, non contrôlés par les manœuvres habituelles (traitement de la cause, restriction en eau) [98].

Conclusion

La polyurie, la polydipsie et la résistance tubulaire à l'arginine-vasopressine sont les caractéristiques du DIN. Les mutations avec perte de fonction de l'AVPR2 ou de l'AQP2 entraînent un DIN pur classique avec perte hydrique exclusive. Les mutations avec perte de fonction du transporteur Na^+ , Cl^- , K^+ (NKCC2), du canal potassique ROMK ou de la sous-unité B du canal chlorure, la barttine, induisent un DIN complexe avec perte de sel, d'eau et d'autres électrolytes. Le lithium reste l'agent exogène principal responsable des DIN secondaires. Le traitement du DIN s'appuie sur des mesures non spécifiques visant à diminuer la quantité d'eau présentée au canal collecteur et à éviter la déshydratation et la contraction de volume.

Encadré résumant les messages essentiels

A. Diabète insipides néphrogéniques : attention risque de *déshydratation* sévère avec hypernatrémie symptomatique et chute de la pression artérielle s'il n'y a pas d'accès libre à l'eau (premier mois de la vie, anesthésie, aînés ne pouvant boire par eux-mêmes).

B. Deux types de diabète insipides néphrogéniques *purs* : perte d'eau exclusive sans perte de sodium, de potassium ou de calcium :

- secondaires aux mutations de l'AVPR2 (gène du récepteur antidiurétique de la vasopressine) ;
- secondaire aux mutations de l'AQP2 (gène du canal à l'eau dont l'expression est dépendante de la vasopressine).

C. Diabète insipides néphrogéniques *complexes* avec natriurèse, hypercalciurie : aquarétiques et natriurétiques. Ce sont des Bartter anténataux avec hyperprostaglandinurie ou des cystinoses.

D. Les diabète insipides acquis, en général moins sévères : lithium, hypercalcémie, hypokaliémie, malnutrition, obstruction urinaire.

E. Les bases moléculaires des diabète insipides néphrogéniques sont bien connues et fournissent des outils diagnostiques et thérapeutiques.

Le questionnaire d'autoévaluation

Question 1

- La concentration des urines est le résultat d'un transport *actif* d'eau qui consomme toute l'énergie dépensée au niveau du rein.
- L'urine est concentrée, à peu de frais métaboliques, par une série d'interactions entre les anses de Henle, l'interstitium médullaire, les vaisseaux sanguins médullaires ou vasa recta et les tubules collecteurs.
- La concentration maximale de l'urine est proche de l'osmolalité plasmatique, c'est-à-dire 300 mOsm/kg.
- La moitié de l'hyperosmolalité de 1,400 mOsm/kg présente au niveau de la papille rénale dépend de l'accumulation du chlorure de sodium et l'autre moitié dépend de l'accumulation d'urée.

Question 2

- La présence et l'abondance des canaux à l'eau, tous membres de la famille des aquaporines déterminent la perméabilité à l'eau très élevée des structures tubulaires et vasculaires rénales impliquées dans le contre-courant.
- La perméabilité à l'eau conférée par l'aquaporine 1 est considérable : trois milliards de molécules d'eau par seconde, par monomère d'aquaporine 1.
- Les canaux à l'eau exprimés au niveau du rein ou au niveau d'autres épithéliums perméables sont peu sélectifs : ils laissent passer aussi des protons et du sodium.

Question 3

- La branche large ascendante de l'anse de Henle est responsable de la réabsorption de 30 % du chlorure de sodium dans le néphron.
- Dans les cellules de la branche large ascendante l'entrée du Na^+ , du K^+ et du Cl^- se fait au niveau luminal par un triporteur inhibé par le furosémide. Cent

pour cent du potassium est recyclé dans la lumière tubulaire par un canal potassique spécifique.

- C. Les pertes de fonctions de ces deux protéines, le triporteur Na^+ , K^+ , 2Cl^- et la protéine qui recycle le potassium dans la lumière tubulaire n'ont pas de conséquence pathologique.
- D. Les syndromes de Bartter avec hyperprostaglandinémie sont dus à la perte de fonction des protéines clés dans le transport du NaCl à travers les cellules de la branche ascendante. Ce sont des syndromes cliniquement graves avec perte importante urinaire de NaCl , hypercalciurie et perte du pouvoir de concentration urinaire.

Question 4

- A. Le récepteur V2 (antidiurétique) de la vasopressine est exprimé au niveau basolatéral des cellules principales du tubule collecteur. Il s'agit d'un récepteur à sept passages transmembranaires, un membre de la très grande famille des récepteurs liés aux protéines G.
- B. La liaison de l'hormone antidiurétique (la vasopressine) à son récepteur V2 induit la stimulation de l'adénylate cyclase, une autre protéine membranaire basolatérale des cellules du tubule collecteur.
- C. Cette cascade de signalisation induit la formation d'AMP cyclique responsable de la phosphorylation de plusieurs protéines intracellulaires dont l'aquaporine 2.
- D. Les aquaporines 2 sont séquestrées dans des vésicules intracellulaires, leur phosphorylation par l'intermédiaire de l'AMP cyclique induit la fusion de ces vésicules préformées contenant de l'aquaporine à la membrane luminale.
- E. La membrane luminale devient alors perméable à l'eau et l'eau quitte la cellule par les aquaporines 3 et 4.

Question 5

- A. Les diabètes insipides néphrogéniques liés à l' X sont dus à des pertes de fonction du récepteur V2 de la vasopressine.
- B. Les diabètes insipides néphrogéniques dominants ou récessifs sont dus à des pertes de fonction de l'aquaporine 2.
- C. Les mutations faux-sens (missense) *AVPR2* ou *AQP2*, responsables des diabètes insipides néphrogéniques, conduisent en général à des protéines mal repliées prisonnières du réticulum endoplasmique puis rapidement détruites par ubiquitination.
- D. Les diabètes insipides néphrogéniques congénitaux sont cliniquement peu sévères et se compliquent rarement par des épisodes de déshydratations.

Réponses au questionnaire d'autoévaluation

Question 1

Deux énoncés sont vrais : B et D.

Question 2

Deux énoncés sont vrais : A et B.

Question 3

Trois énoncés sont vrais : A, B et D.

Question 4

Les cinq énoncés sont vrais.

Question 5

Trois énoncés sont vrais : A, B et C.

Références

- [1] Valtin H. Concentration and dilution of urine: H_2O balance. In: Valtin H, editor. Renal Function. Mechanisms preserving fluid and solute balance in health. 2nd ed. Boston: Little Brown and Company; 1983. p. 161-94.
- [2] Borgnia M, Nielsen S, Engel A, Agre P. Cellular and molecular biology of the aquaporin water channels. *Annu Rev Biochem* 1999;68:425-58.
- [3] Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, Kwon TH, Agre P, Knepper MA. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev* 2002;82(1):205-44.
- [4] Agre P. Aquaporin water channels (Nobel Lecture). *Angew Chem Int Ed Engl* 2004;43(33):4278-90.
- [5] Verkman AS. Novel roles of aquaporins revealed by phenotype analysis of knockout mice. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2006;26:200-8.
- [6] Roux B, Lapointe J-Y, Bichet DG. Structure de l'aquaporine 1 ou comment bloquer un bâton de relais (le proton) qui se déplace plus vite que le coureur (l'eau) ?. *Med Sci (Paris)* 2001;17:115-6.
- [7] Saadoun S, Papadopoulos MC, Hara-Chikuma M, Verkman AS. Impairment of angiogenesis and cell migration by targeted aquaporin-1 gene disruption. *Nature* 2005;434:786.
- [8] Fruhbeck G. Obesity: aquaporin enters the picture. *Nature* 2005;438(7067):436-7.
- [9] Hebert SC. Roles of Na-K-2Cl and Na-Cl cotransporters and ROMK potassium channels in urinary concentrating mechanism. *Am J Physiol* 1998;275(3 Pt 2):F325-F327.
- [10] Estevez R, Boettger T, Stein V, Birkenhager R, Otto E, Hildebrandt F, et al. Barttin is a Cl^- channel beta-subunit crucial for renal Cl^- reabsorption and inner ear K^+ secretion. *Nature* 2001;414(6863):558-61.
- [11] Birkenhager R, Otto E, Schurmann MJ, Vollmer M, Ruf EM, Maier-Lutz I, et al. Mutation of BSND causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nat Genet* 2001;29(3):310-4.
- [12] Wade JB, Stetson DL, Lewis SA. ADH action: evidence for a membrane shuttle mechanism. *Ann N Y Acad Sci* 1981;372:106-17.
- [13] Yang B, Bankir L, Gillespie A, Epstein CJ, Verkman AS. Urea-selective concentrating defect in transgenic mice lacking urea transporter UT-B. *J Biol Chem* 2002;277(12):10633-7.

- [14] Gallucci E, Micelli S, Lippe C. Non-electrolyte permeability across thin lipid membranes. *Arch Int Physiol Biochim* 1971; 79(5):881-7.
- [15] Bagnasco SM. Gene structure of urea transporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284(1):F3-F10.
- [16] Lucien N, Sidoux-Walter F, Roudier N, Ripoche P, Huet M, Trinh-Trang-Tan MM, et al. Antigenic and functional properties of the human red blood cell urea transporter hUT-B1. *J Biol Chem* 2002;277(37):34101-8.
- [17] Ma T, Yang B, Gillespie A, Carlson EJ, Epstein CJ, Verkman AS. Generation and phenotype of a transgenic knockout mouse lacking the mercurial-insensitive water channel aquaporin-4. *J Clin Invest* 1997;100(5):957-62.
- [18] Ma T, Yang B, Gillespie A, Carlson EJ, Epstein CJ, Verkman AS. Severely impaired urinary concentrating ability in transgenic mice lacking aquaporin-1 water channels. *J Biol Chem* 1998; 273(8):4296-9.
- [19] Matsumura Y, Uchida S, Kondo Y, Miyazaki H, Ko SB, Hayama A, et al. Overt nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking the CLC-K1 chloride channel. *Nat Genet* 1999;21(1):95-8.
- [20] Chou C-L, Knepper MA, van Hoek AN, Brown D, Yang B, Ma T, et al. Reduced water permeability and altered ultrastructure in thin descending limb of Henle in aquaporin-1 null mice. *J Clin Invest* 1999;103(4):491-6.
- [21] Ma T, Song Y, Yang B, Gillespie A, Carlson EJ, Epstein CJ, et al. Nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking aquaporin-3 water channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(8):4386-91.
- [22] Takahashi N, Chernavsky DR, Gomez RA, Igarashi P, Gitelman HJ, Smithies O. Uncompensated polyuria in a mouse model of Bartter's syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(10):5434-9.
- [23] Yun J, Schoneberg T, Liu J, Schulz A, Ecelbarger CA, Promeneur D, et al. Generation and phenotype of mice harboring a nonsense mutation in the V2 vasopressin receptor gene. *J Clin Invest* 2000;106(11):1361-71.
- [24] Yang B, Gillespie A, Carlson EJ, Epstein CJ, Verkman AS. Neonatal mortality in an aquaporin-2 knock-in mouse model of recessive nephrogenic diabetes insipidus. *J Biol Chem* 2001; 276(4):2775-9.
- [25] Okubo S, Niimura F, Matsusaka T, Fogo A, Hogan BL, Ichikawa I. Angiotensinogen gene null-mutant mice lack homeostatic regulation of glomerular filtration and tubular reabsorption. *Kidney Int* 1998;53(3):617-25.
- [26] Verkman AS. Roles of aquaporins in kidney revealed by transgenic mice. *Semin Nephrol* 2006;26(3):200-8.
- [27] Oliverio MI, Kim HS, Ito M, Le T, Audoly L, Best CF, et al. Reduced growth, abnormal kidney structure, and type 2 (AT2) angiotensin receptor-mediated blood pressure regulation in mice lacking both AT1A and AT1B receptors for angiotensin II. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(26):15496-501.
- [28] King LS, Choi M, Fernandez PC, Cartron JP, Agre P. Defective urinary-concentrating ability due to a complete deficiency of aquaporin-1. *N Engl J Med* 2001;345(3):175-9.
- [29] Mulders SB, Knoers NVAM, van Lieburg AF, Monnens LAH, Leumann E, Wühl E, et al. New mutations in the *AQP2* gene in nephrogenic diabetes insipidus resulting in functional but misrouted water channels. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:242-8.
- [30] Lloyd DJ, Hall FW, Tarantino LM, Gekakis N. Diabetes insipidus in mice with a mutation in aquaporin-2. *PLoS Genet* 2005 (in press).
- [31] Lorenz JN, Baird NR, Judd LM, Noonan WT, Andringa A, Doetschman T, et al. Impaired renal NaCl absorption in mice lacking the ROMK potassium channel, a model for type II Bartter's syndrome. *J Biol Chem* 2002;277(40):37871-80.
- [32] Yang B, Zhou D, Verkman AS. Mouse model of inducible nephrogenic diabetes insipidus produced by floxed aquaporin-2 gene deletion. *Am J Physiol* 2006;291:F465-F472.
- [33] Bichet DG, Mallié JP. *Physiologie et physiopathologie de la soif*. Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), 1999;10-308-E-10:6 p.
- [34] McKinley MJ, McAllen RM, Davern P, Giles ME, Penschow J, Sunn N, et al. The sensory circumventricular organs of the mammalian brain. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2003;172(III-XII):1-122 [back cover].
- [35] Nilius B, Watanabe H, Vriens J. The TRPV4 channel: structure-function relationship and promiscuous gating behaviour. *Pflügers Arch* 2003;446(3):298-303.
- [36] Schrier RW, Berl T, Anderson RJ. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol* 1979;236(4): F321-F332.
- [37] Robertson GL. Diagnosis of diabetes insipidus. In: Czernichow P, Robinson AG, editors. *Frontiers of hormone research*. Basel: Karger; 1985. p. 176-89.
- [38] Bichet DG. Posterior pituitary hormones. In: Melmed S, Conn PM, editors. *Endocrinology: basic and clinical principles*. 2nd ed. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2005. p. 211-31.
- [39] Birnbaumer M, Seibold A, Gilbert S, Ishido M, Barberis C, Antaramian A, et al. Molecular cloning of the receptor for human antidiuretic hormone. *Nature* 1992;357:333-5.
- [40] Kimura T, Tanizawa O, Mori K, Brownstein MJ, Okayama H. Structure and expression of a human oxytocin receptor. *Nature* 1992;356:526-9.
- [41] Lolait SJ, O'Carroll A-M, McBride OW, König M, Morel A, Brownstein MJ. Cloning and characterization of a vasopressin V2 receptor and possible link to nephrogenic diabetes insipidus. *Nature* 1992;357:336-9.
- [42] Morel A, O'Carroll A-M, Brownstein MJ, Lolait SJ. Molecular cloning and expression of a rat V1a arginine-vasopressin receptor. *Nature* 1992;356:523-6.
- [43] de Keyser Y, Auzan C, Lenne F, Beldjord C, Thibonnier M, Bertagna X, et al. Cloning and characterization of the human V3 pituitary vasopressin receptor. *FEBS Lett* 1994; 356:215-20.
- [44] Sugimoto T, Saito M, Mochizuki S, Watanabe Y, Hashimoto S, Kawashima H. Molecular cloning and functional expression of a cDNA encoding the human V1b vasopressin receptor. *J Biol Chem* 1994;269:27088-92.
- [45] Thibonnier M, Auzan C, Madhun Z, Wilkins P, Berti-Mattera L, Clauser E. Molecular cloning, sequencing, and functional expression of a cDNA encoding the human V1a vasopressin receptor. *J Biol Chem* 1994;269:3304-10.
- [46] Lolait SJ, O'Carroll A-M, Mahan LC, Felder CC, Button DC, Young III WS, et al. Extrapituitary expression of the rat V1b vasopressin receptor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92: 6783-7.
- [47] Rozen F, Russo C, Banville D, Zingg H. Structure, characterization, and expression of the rat oxytocin receptor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:200-4.
- [48] Spiegel A. *G Proteins Receptors, and Disease*. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc; 1998.
- [49] Perez DM. The evolutionarily triumphant G-protein-coupled receptor. *Mol Pharmacol* 2003;63(6):1202-5.
- [50] Kalogeras KT, Nieman LN, Friedman TC, Doppman JL, Cutler GBJ, Chrousos GP, et al. Inferior petrosal sinus sampling in healthy human subjects reveals a unilateral corticotropin-releasing hormone-induced arginine-vasopressin release associated with ipsilateral adrenocorticotropin secretion. *J Clin Invest* 1996;97:2045-50.
- [51] Berl T, Kumar S. Disorders of water metabolism. In: Johnson RJ, Feehally J, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000 (p. 9.1-9.20).

- [52] Carlotti AP, Bohn D, Mallie JP, Halperin ML. Tonicity balance, and not electrolyte-free water calculations, more accurately guides therapy for acute changes in natremia. *Intensive Care Med* 2001;27(5):921-4.
- [53] Bichet DG, Fujiwara TM. Nephrogenic diabetes insipidus. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, et al., editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 4181-204.
- [54] Peters M, Jeck N, Reinalter S, Leonhardt A, Tonshoff B, Klaus GG, et al. Clinical presentation of genetically defined patients with hypokalemic salt-losing tubulopathies. *Am J Med* 2002;112(3):183-90.
- [55] Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med* 2002;347(2):111-21.
- [56] Arthus M-F, Lonergan M, Crumley MJ, Naumova AK, Morin D, De Marco L, et al. Report of 33 novel *AVPR2* mutations and analysis of 117 families with X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1044-54.
- [57] Bichet DG, Hendy GN, Lonergan M, Arthus M-F, Ligier S, Pausova Z, et al. X-linked nephrogenic diabetes insipidus: from the ship Hopewell to restriction fragment length polymorphism studies. *Am J Hum Genet* 1992;51:1089-102.
- [58] Bichet DG, Zellweger M. Nephrogenic diabetes insipidus. In: Davison AM, Cameron S, Grünfeld J-P, Ponticelli C, Ritz E, Winearls C, et al., editors. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2005. p. 1005-17.
- [59] Bichet DG, Birnbaumer M, Lonergan M, Arthus M-F, Rosenthal W, Goodyer P, et al. Nature and recurrence of *AVPR2* mutations in X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Hum Genet* 1994;55:278-86.
- [60] Rosenthal W, Seibold A, Antaramian A, Lonergan M, Arthus M-F, Hendy GN, et al. Molecular identification of the gene responsible for congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Nature* 1992;359(6392):233-5.
- [61] McIlraith CH. Notes on some cases of diabetes insipidus with marked family and hereditary tendencies. *Lancet* 1892;2:767-8.
- [62] Reeves WB, Andreoli TE. Nephrogenic diabetes insipidus. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 3045-71.
- [63] Lacombe UL. De la polydipsie [Thesis of Medicine, n° 99]. Paris : imprimerie et fonderie de Rignoux; 1841.
- [64] Weil A. Ueber die hereditäre form des diabetes insipidus. *Archives für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medicine* 1884;95:70-95 (Virchow's Archives).
- [65] Mathieu H, Loirat C. Néphropathies tubulaires chroniques. *Encycl. Med. Chir. (Paris-France)* 1980 ; néphrologie-urologie 18-052-P-50:1-20.
- [66] Ulinski T, Grapin C, Forin V, Vargas-Poussou R, Deschenes G, Bensman A. Severe bladder dysfunction in a family with ADH receptor gene mutation responsible for X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(11):2928-9.
- [67] Shalev H, Romanovsky I, Knoers NV, Lupa S, Landau D. Bladder function impairment in aquaporin-2 defective nephrogenic diabetes insipidus. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(3):608-13.
- [68] Bichet DG, Arthus M-F, Lonergan M, Hendy GN, Paradis AJ, Fujiwara TM, et al. X-linked nephrogenic diabetes insipidus mutations in North America and the Hopewell hypothesis. *J Clin Invest* 1993;92:1262-8.
- [69] Bichet DG, Arthus MF, Lonergan M. Platelet vasopressin receptors in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Kidney Int* 1991;39(4):693-9.
- [70] Bichet DG, Razi M, Arthus MF, Lonergan M, Tittley P, Smiley RK, et al. Epinephrine and dDAVP administration in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. Evidence for a pre-cyclic AMP V2 receptor defective mechanism. *Kidney Int* 1989;36(5):859-66.
- [71] Bichet DG, Razi M, Lonergan M, Arthus M-F, Papukna V, Kortas C, et al. Hemodynamic and coagulation responses to 1-desamino-8-D-arginine-vasopressin (dDAVP) infusion in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1988;318:881-7.
- [72] Holtzman EJ, Harris HWJ, Kolakowski LFJ, Guay-Woodford LM, Botelho B, Ausiello DA. Brief report: a molecular defect in the vasopressin V2-receptor gene causing nephrogenic diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1993;328(21):1534-7.
- [73] Merendino JJJ, Spiegel AM, Crawford JD, O'Carroll AM, Brownstein MJ, Lolait SJ. Brief report: a mutation in the vasopressin V2-receptor gene in a kindred with X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1993;328(21):1538-41.
- [74] Pan Y, Metzenberg A, Das S, Jing B, Gitschier J. Mutations in the V2 vasopressin receptor gene are associated with X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Genet* 1992;2(2):103-6.
- [75] van den Ouweland AM, Dreesen JC, Verdijk M, Knoers NV, Monnens LA, Rocchi M, et al. Mutations in the vasopressin type 2 receptor gene (*AVPR2*) associated with nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Genet* 1992;2(2):99-102.
- [76] Filipek S, Stenkamp RE, Teller DC, Palczewski KG. Protein-coupled receptor rhodopsin: a prospectus. *Annu Rev Physiol* 2003;65:851-79.
- [77] Morello J-P, Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Annu Rev Physiol* 2001;63:607-30.
- [78] Kuznetsov G, Nigam SK. Folding of secretory and membrane proteins. *N Engl J Med* 1998;339(23):1688-95.
- [79] Aridor M, Balch WE. Integration of endoplasmic reticulum signaling in health and disease. *Nat Med* 1999;5(7):745-51.
- [80] Morello JP, Salahpour A, Laperrière A, Bernier V, Arthus M-F, Lonergan M, et al. Pharmacological chaperones rescue cell-surface expression and function of misfolded V2 vasopressin receptor mutants. *J Clin Invest* 2000;105:887-95.
- [81] Bernier V, Morello J-P, Zarruk A, Debrand N, Salahpour A, Lonergan M, et al. Pharmacological chaperones as a potential treatment for X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:232-43.
- [82] Ohzeki T, Igarashi T, Okamoto A. Familial cases of congenital nephrogenic diabetes insipidus type II: remarkable increment of urinary adenosine 3',5'-monophosphate in response to antidiuretic hormone. *J Pediatr* 1984;104(4):593-5.
- [83] Brenner B, Seligsohn U, Hochberg Z. Normal response of factor VIII and von Willebrand factor to 1-deamino-8D-arginine-vasopressin in nephrogenic diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(1):191-3.
- [84] Knoers N, Monnens LA. A variant of nephrogenic diabetes insipidus: V2 receptor abnormality restricted to the kidney. *Eur J Pediatr* 1991;150(5):370-3.
- [85] Deen PMT, Verdijk MAJ, Knoers NVAM, Wieringa B, Monnens LAH, van Os CH, et al. Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* 1994;264:92-5.
- [86] Tamarappoo BK, Verkman AS. Defective aquaporin-2 trafficking in nephrogenic diabetes insipidus and correction by chemical chaperones. *J Clin Invest* 1998;101(10):2257-67.
- [87] Deen PMT, Croes H, van Aubel RAMH, Ginsel LA, van Os CH. Water channels encoded by mutant aquaporin-2 genes in nephrogenic diabetes insipidus are impaired in their cellular routing. *J Clin Invest* 1995;95:2291-6.
- [88] Marr N, Bichet DG, Hoefs S, Savelkoul PJM, Konings IBM, De Mattia F, et al. Cell-biologic and functional analyses of five

- new Aquaporin-2 missense mutations that cause recessive nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2267-77.
- [89] Mulders SM, Bichet DG, Rijss JPL, Kamsteeg E-J, Arthus M-F, Loneragan M, et al. An aquaporin-2 water channel mutant which causes autosomal dominant nephrogenic diabetes insipidus is retained in the golgi complex. *J Clin Invest* 1998;102:57-66.
- [90] Kuwahara M, Iwai K, Ooeda T, Igarashi T, Ogawa E, Katsushima Y, et al. Three families with autosomal dominant nephrogenic diabetes insipidus caused by aquaporin-2 mutations in the C-terminus. *Am J Hum Genet* 2001;69(4):738-48.
- [91] Marr N, Bichet DG, Loneragan M, Arthus MF, Jeck N, Seyberth HW, et al. Heteroligomerization of an Aquaporin-2 mutant with wild-type Aquaporin-2 and their misrouting to late endosomes-lysosomes explains dominant nephrogenic diabetes insipidus. *Hum Mol Genet* 2002;11(7):779-89.
- [92] Kamsteeg E-J, Bichet DG, Konings IBM, Nivet H, Loneragan M, Arthus M-F, et al. Reversed polarized delivery of an aquaporin-2 mutant causes dominant nephrogenic diabetes insipidus. *J Cell Biol* 2003;163(5):1099-109.
- [93] Kamsteeg EJ, Wormhoudt TA, Rijss JP, van Os CH, Deen PM. An impaired routing of wild-type aquaporin-2 after tetramerization with an aquaporin-2 mutant explains dominant nephrogenic diabetes insipidus. *EMBO J* 1999;18(9):2394-400.
- [94] Jeck N, Reinalter SC, Henne T, Marg W, Mallmann R, Pasel K, et al. Hypokalemic salt-losing tubulopathy with chronic renal failure and sensorineural deafness. *Pediatrics* 2001;108(1):E5.
- [95] Waldegger S, Jeck N, Barth P, Peters M, Vitzthum H, Wolf K, et al. Barttin increases surface expression and changes current properties of ClC-K channels. *Pflugers Arch* 2002;444(3):411-8.
- [96] Knoers N, Monnens LA. Nephrogenic diabetes insipidus: clinical symptoms, pathogenesis, genetics and treatment. *Pediatr Nephrol* 1992;6(5):476-82.
- [97] Botton R, Gaviria M, Battle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 1987;10(5):329-45.
- [98] Howard RL, Bichet DG, Schrier RW. Hypernatremic and polyuric states. In: Seldin DW, Giebisch G, editors. *The kidney: physiology and pathophysiology*. 2nd ed. New York: Raven Press, Ltd; 1992. p. 1753-78.
- [99] Kokko JP, Rector Jr. FC. Countercurrent multiplication system without active transport in inner medulla. *Kidney Int* 1972;2(4):214-23.
- [100] Stephenson JL. Concentration of urine in a central core model of the renal counterflow system. *Kidney Int* 1972;2(2):85-94.
- [101] Fenton RA, Chou CL, Stewart GS, Smith CP, Knepper MA. Urinary concentrating defect in mice with selective deletion of phloretin-sensitive urea transporters in the renal collecting duct. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(19):7469-74.
- [102] Kraulis PJ. MOLSCRIPT-a program to produce both detailed and schematic plots of proteins. *J Appl Crystallogr* 1991;24:946-50.
- [103] Murata K, Mitsuoka K, Hirai T, Walz T, Agre P, Heymann JB, et al. Structural determinants of water permeation through aquaporin-1. *Nature* 2000;407(6804):599-605.
- [104] Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro A, Sanjad SA, Lifton RP. Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet* 1996;13(2):183-8.
- [105] Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J, Hamdan JH, DiPietro A, Trachtman H, et al. Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K⁺ channel, ROMK. *Nat Genet* 1996;14(2):152-6.
- [106] Karolyil L, Konrad M, Kockerling A, Ziegler A, Zimmerman DK, Roth B, et al. Mutations in the gene encoding the inwardly-rectifying renal potassium channel, ROMK, cause the antenatal variant of Bartter syndrome: evidence for genetic heterogeneity. International Collaborative Study Group for Bartter-like Syndromes. *Hum Mol Genet* 1997;6(1):17-26 [published erratum appears in *Hum Mol Genet* 1997 Apr;6(4):650].
- [107] Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA, Nelson-Williams C, Mendonca E, Stone R, et al. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. *Nat Genet* 1997;17(2):171-8.
- [108] Bichet DG, Fujiwara TM. Reabsorption of sodium chloride-lessons from the chloride channels. *N Engl J Med* 2004;350(13):1281-3.
- [109] Bonnardeaux A, Bichet DG. Inherited disorders of the renal tubule. In: Brenner BM, editor. *Brenner and Rector's The kidney*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 1697-741.
- [110] Yang B, Bankir L. Urea and urine concentrating ability: new insights from studies in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288(5):F881-F896.
- [111] Wilson Y, Nag N, Davern P, Oldfield BJ, McKinley MJ, Grefenrath U, et al. Visualization of functionally activated circuitry in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(5):3252-7.
- [112] Zerbe RL, Robertson GL. Disorders of ADH. *Med North America* 1984;13:1570-4.
- [113] Antonarakis S, Nomenclature Working Group. Recommendations for a nomenclature system for human gene mutations. Nomenclature Working Group. *Hum Mutat* 1998;11(1):1-3.
- [114] Mouillac B, Chini B, Balestre MN, Elands J, Trumpp-Kallmeyer S, Hoflack J, et al. The binding site of neuropeptide vasopressin V1a receptor. Evidence for a major localization within transmembrane regions. *J Biol Chem* 1995;270(43):25771-7.
- [115] Magner PO, Halperin ML. Polyuria a pathophysiological approach. *Med North America* 1987;15:2987-97.