

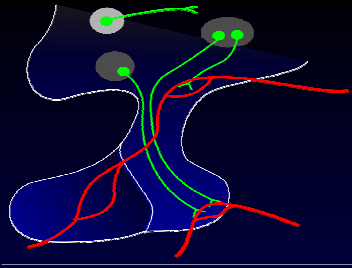
Diabète insipide
néphrogénique congénital

Introduction

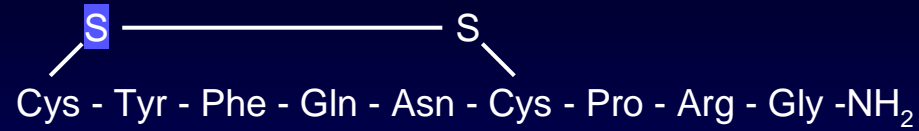
- **Maladie rare**
 - 9 cas par million d'enfant de sexe masculin
- **Deux formes**
 - liée à l'X : 90% des cas
 - Mutations du gène du RV2
 - autosomique (AR ou AD) : 10% des cas
 - Mutations du gène de l'AQP2

Pourquoi ?

État de résistance du rein à
l'action de l'hormone anti-
diurétique, la vasopressine
(AVP ou ADH)



Hormone



Vasopressine (AVP)

Récepteurs

V_{1a}

V_{1b}

V₂

Gαq/α11

Gαs

Transduction

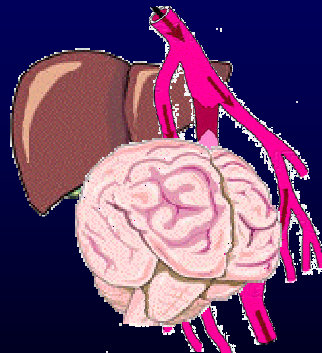
PLCβ

Adénylyl Cyclase

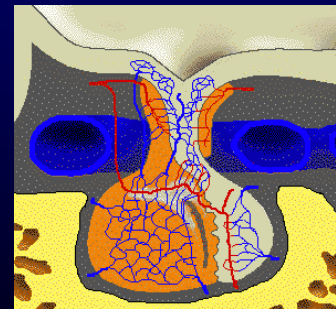
InsP3 DAG
[Ca²⁺]_i PKC

AMPC
PKA

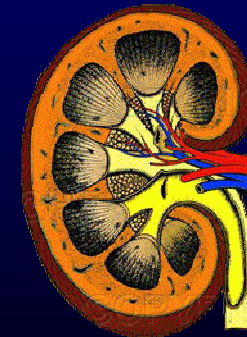
Localisation



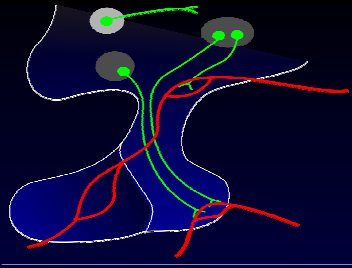
Foie, SNC, vaisseaux



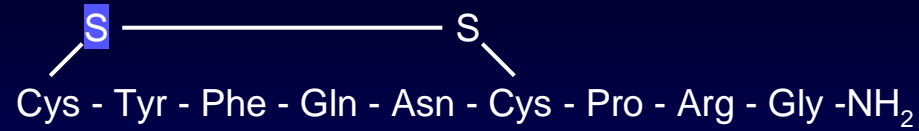
Hypophyse



Rein



Hormone



Vasopressine (AVP)

Récepteurs

V_{1a}

V_{1b}

V₂

Gαq/α11

Gαs

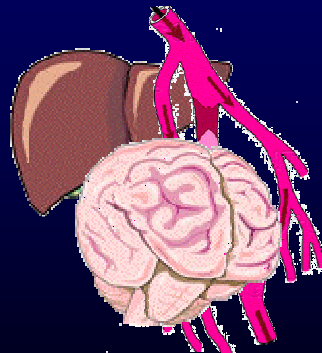
Transduction

PLCβ

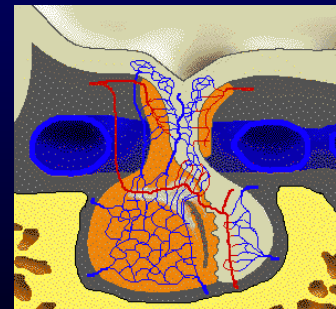
InsP3 DAG
[Ca²⁺]_i PKC

Adénylyl Cyclase
AMPC
PKA

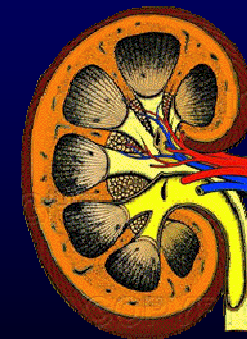
Localisation



Foie, SNC, vaisseaux



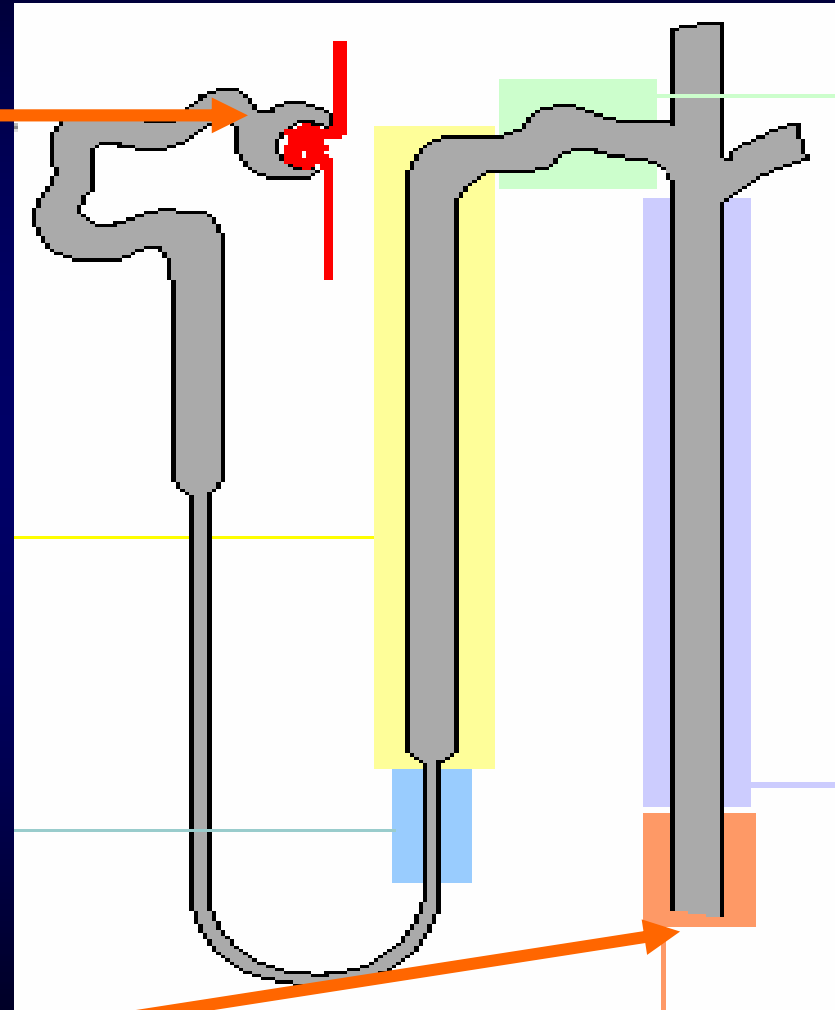
Hypophyse



Rein

Mécanismes de concentration de l'urine

Urine « primitive » : 170 Litres/jour

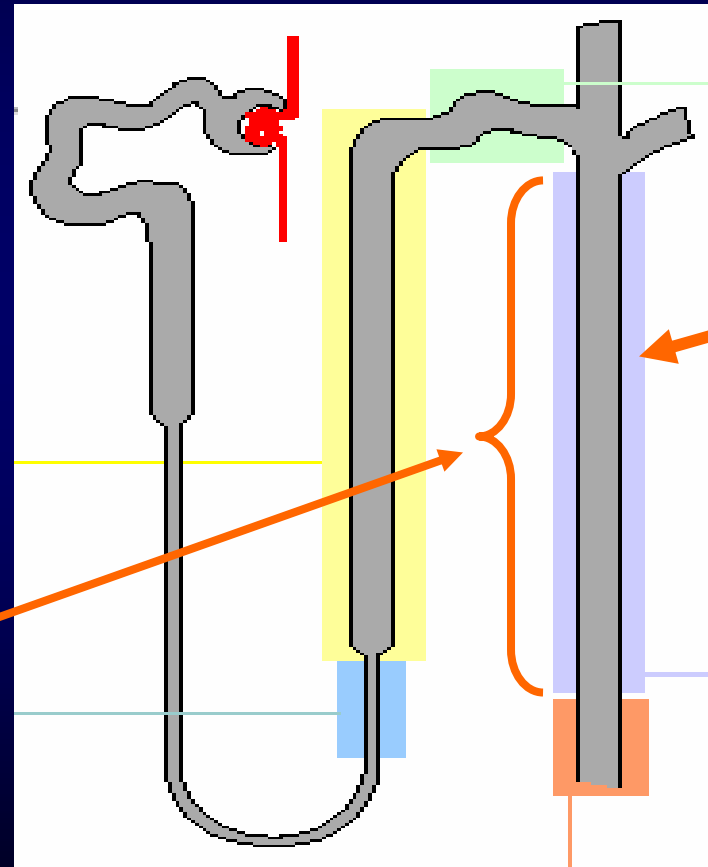


Urine « définitive » : 1.5 litre/jour

Mécanismes de concentration de l'urine

- Dépendent de :
 - Architecture néphron
 - Transport actif de solutés

- ~~Perméabilité à l'eau du tube collecteur du rein~~
 - ~~Sous l'action de l'AVP~~



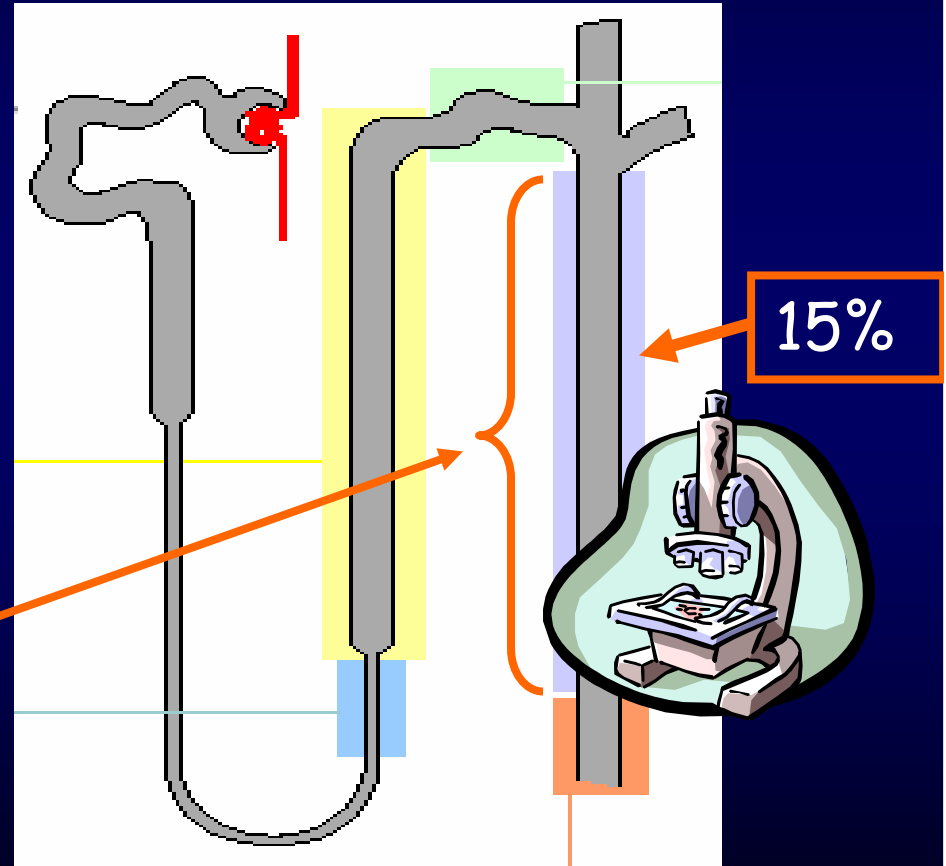
~~15%~~

15 litres

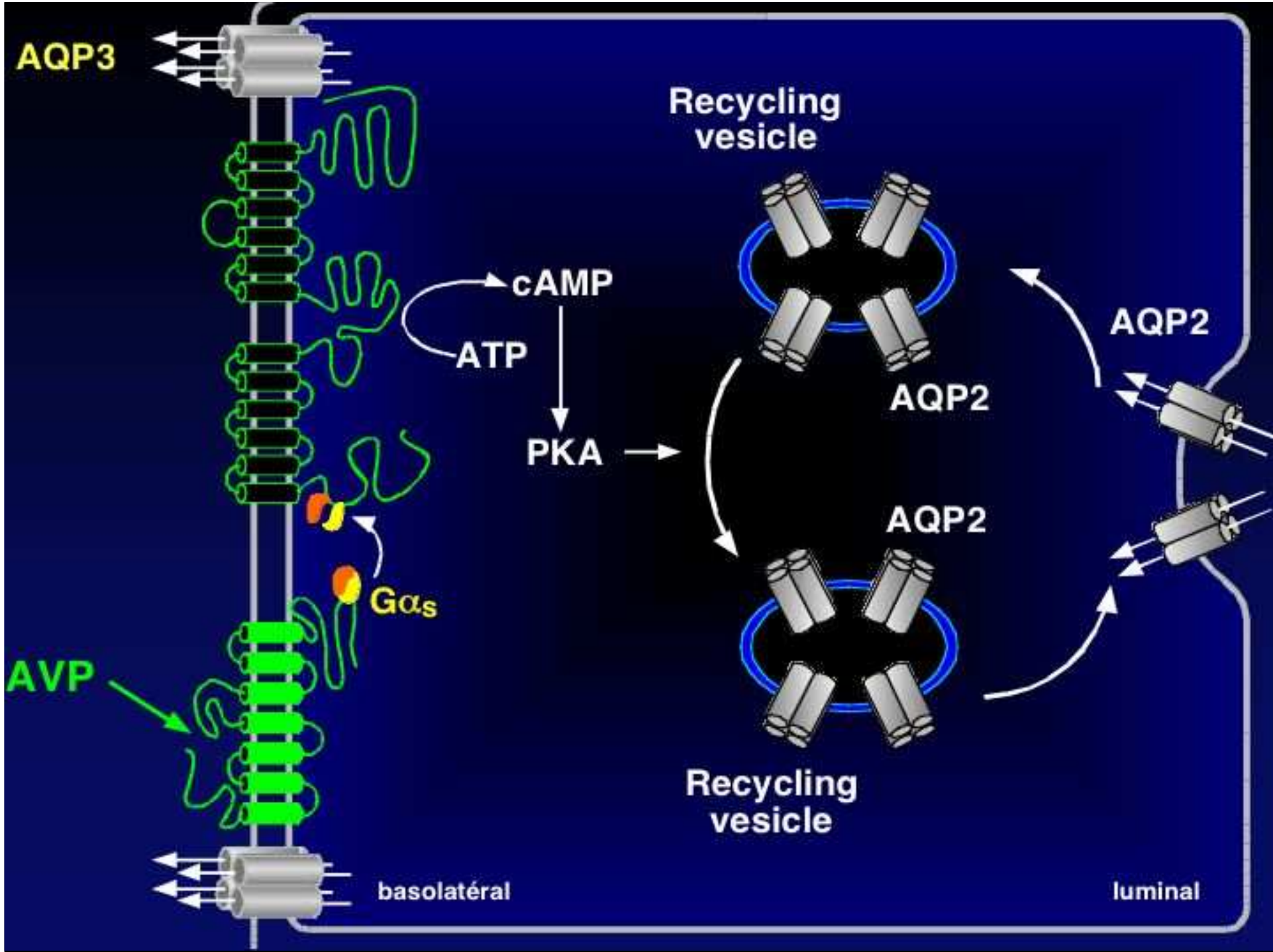
Mécanismes de concentration de l'urine - 2

- Dépendent de :
 - Architecture néphron
 - Transport actif de solutés

- Perméabilité à l'eau du tube collecteur du rein
 - Sous l'action de l'AVP



1.5 litres



Deux types de DINc

- Mutation de l'AVPR2

- Transmission liée à l'X
- Femmes transmettrices
- Altération des effets rénaux et extra-rénaux de l'AVP, liés au RV2

- Mutation de l'AQP2

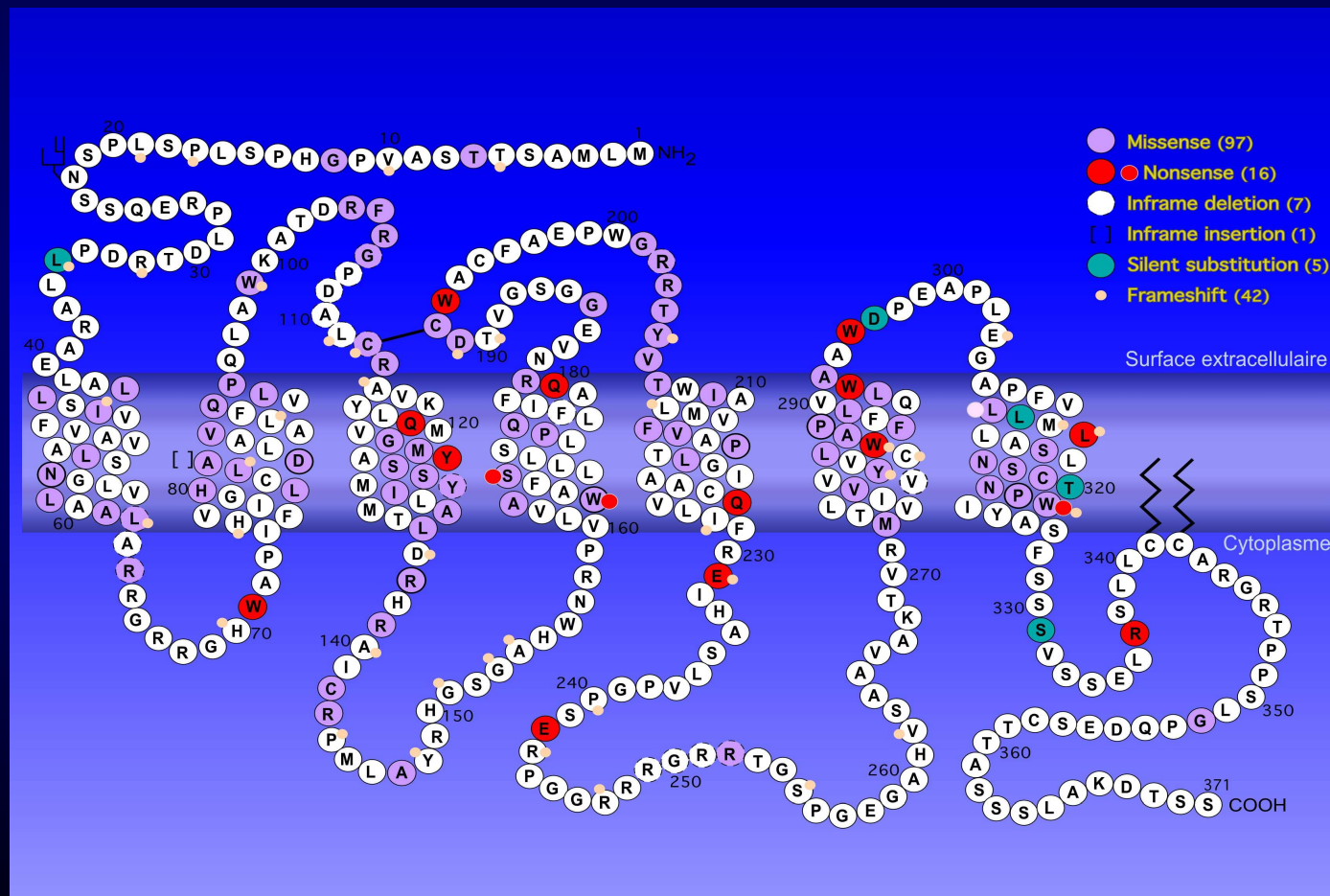
- AR
- AD
- Conservation des effets extra-rénaux de l'AVP liés au RV2

Mutation de l'AVPR2

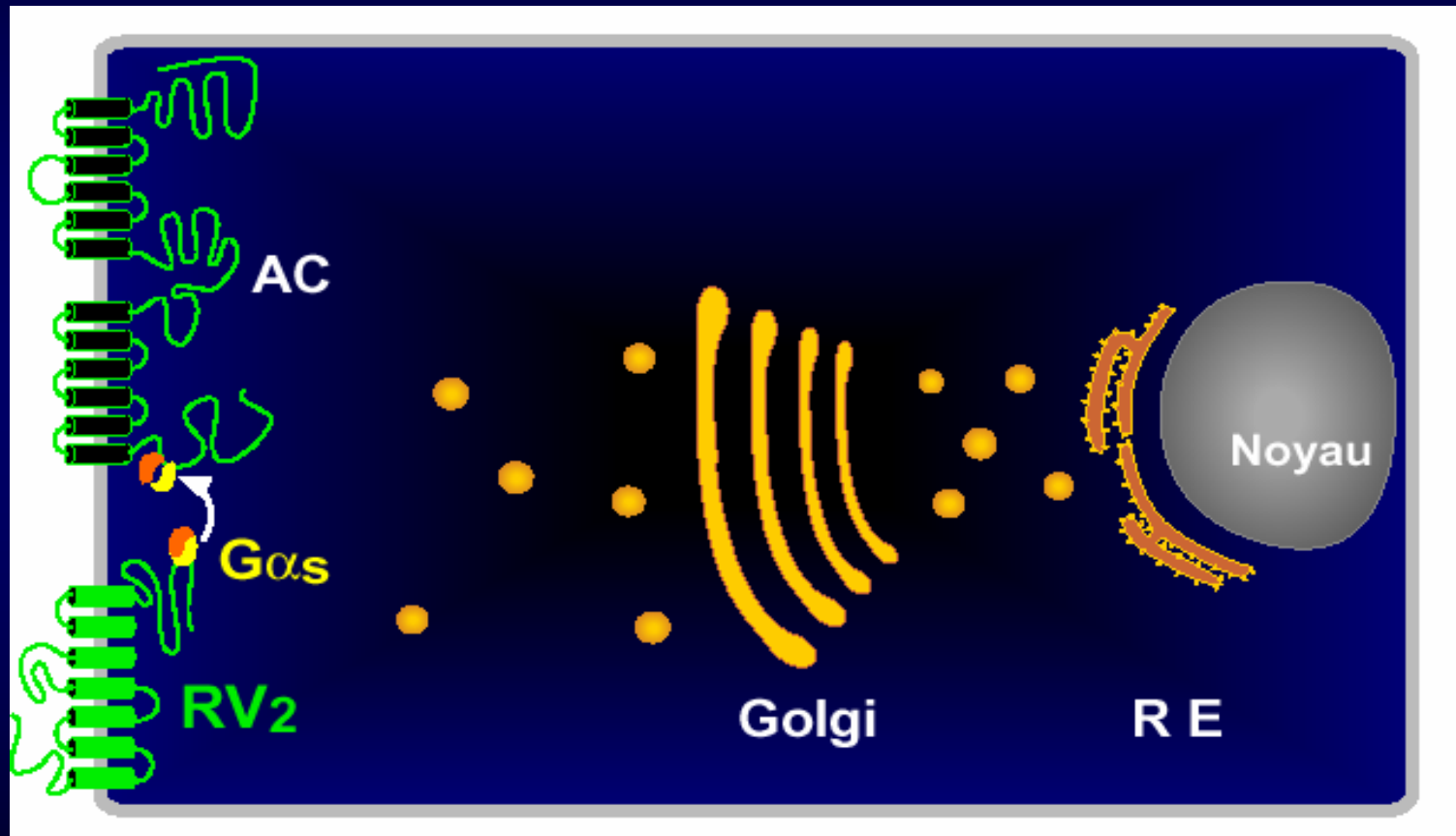
DINc lié à l'X

• Étude du gène du RV2

- 1163 nucléotides
- Cadre de lecture de 1113 nucléotides → 371 aa
- Plus de 200 anomalies ont été décrites : délétions, insertions, mutations faux sens, non-sens



Analyse fonctionnelle des mutations du RV2



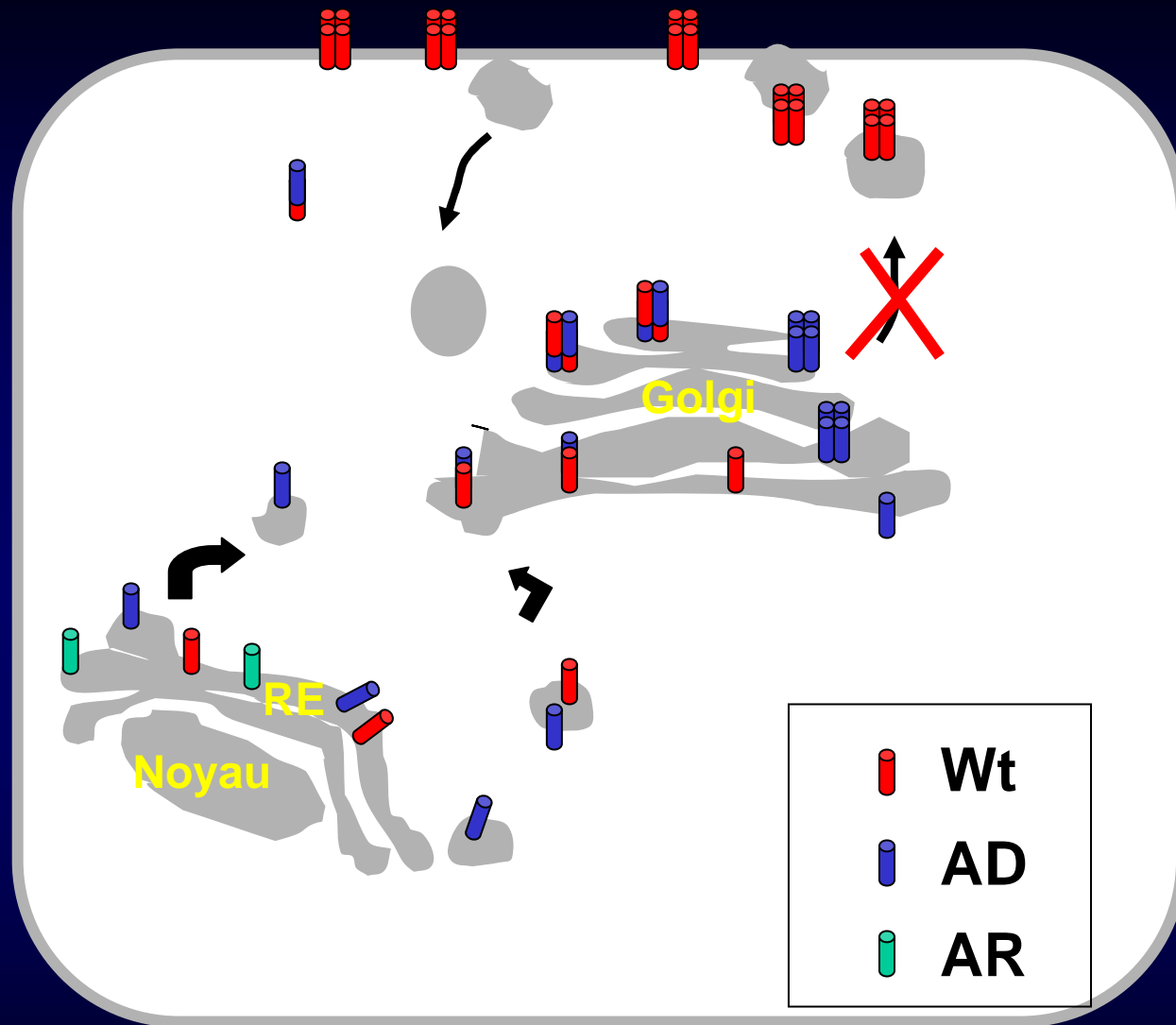
Expression
30%

Adressage
70%

Transcription

DINc par mutation AQP2

- Aquaporine :
 - Hétérodimères
- Forme AR
 - Formation de dimères muté/muté
 - Phénotype complet
 - (homozygote/hétérozygote composé)
- Forme AD
 - Formation d'hétérodimères Wt/muté
 - Phénotype moins sévère



DINc par mutation de l'AQP2

Signes cliniques - 1

- Expression précoce en général :
 - Anténatal
 - Nouveau-né, nourrisson (avant 3 mois)
 - mauvaise prise pondérale
 - troubles digestifs : constipation
 - fébricule
 - irritabilité
 - attirance particulière pour l'eau +++
 - polyurie, parfois retardée si allaitement maternel
 - accidents de déshydratation aiguë possibles

Signes cliniques - 2

- Diagnostic parfois plus tardif
 - Formes d'expression « mineure »
 - Formes de diagnostic retardé :
 - Retentissement urologique : dilatation
 - Retentissement neurologique d'accidents de déshydratation

Comment faire le diagnostic de DIN

- Histoire clinique - ATCD
- Y penser
- Dosages sanguin et urinaire
 - Natrémie
 - Osmolalité sang et urine
 - Test au dDAVP

Peut-on penser à d'autres diagnostics ?

- Diabète insipide central
- Autres causes de trouble de concentration des urines
 - Autres tubulopathies
 - Hypoplasie rénale
 - ...

Traitement



- Il reste symptomatique
 - Il faut un apport suffisant et régulier d'eau qui peut atteindre 300 ml/kg/jour
 - Pertes rénales :

$$V = \text{pertes extra rénales} + Q \text{ Osm} / U \text{ Osm}$$

$$Q \text{ Osm} = (\text{Na} + \text{K}) \times 2 + \text{Prot (g)} \times 4 + \text{P(mg)} \times 31$$

$$U \text{ Osm} = 60 \text{ mOsm/kg}$$

Régime alimentaire

- Limité en Na :
 - 1 mmol/kg/jour
- Limité en protides :
 - 2-3 g/kg/jour
- Intérêt du lait de mère

Diurétiques

- Hydrochlorothiazide
 - 2 à 4 mg/kg/jour
 - Contraction du VEC -> augmente la réab proximale de Na et Eau
 - Nécessite un supplément potassique
- Amiloride
 - 20 mg/m² 73/jour
 - Action additive
 - Epargneur de K
- Association furosémide/amiloride ?

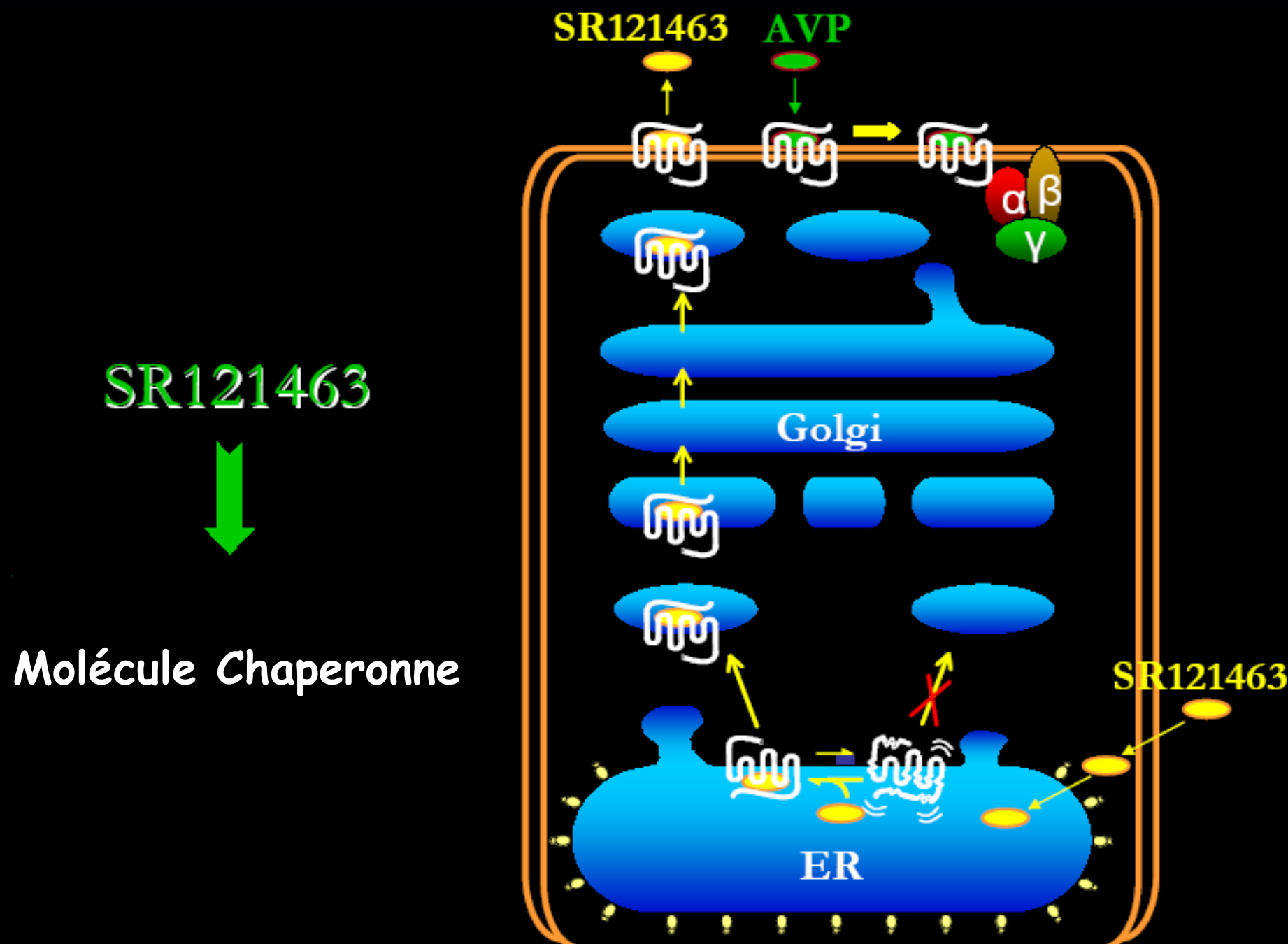
Inhibiteurs synthèse Pg

- Indométacine
- Baisse le DFG
 - Stimule la réab proximale d'eau et Na
 - Discussion :
 - Âge de début : après 1 mois ?
 - Dose : 0.5 mg/kg/jour en 2 prises augmentée progressivement jusqu'à 2-3 mg/kg/jour
 - Risques :
 - Digestifs, hématologiques, rein

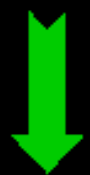
Autres approches thérapeutiques ?

Utilisation de molécules chaperonnes ?

Quelles molécules ?



SR121463



Molécule Chaperonne

Conclusion

- Pathologie bien connue
- Prise en charge reste symptomatique
- Risques d'accidents de déshydratation
- Développement des molécules chaperonnes