

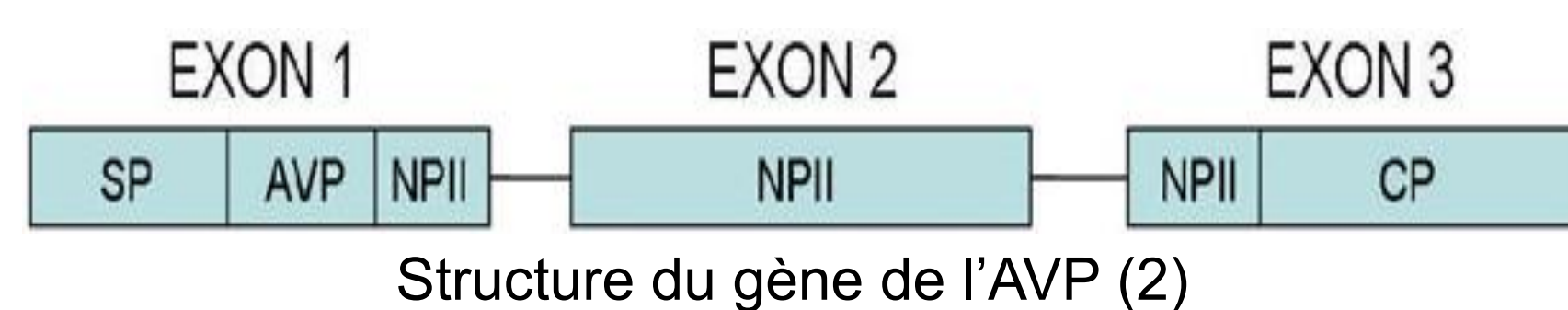
# Un nouveau variant du gène de l'AVP dans le diabète insipide central



R. Barriquand<sup>a</sup> (M.), AS. Lebre<sup>a</sup> (Pr), N. Levy-Bohbot<sup>b</sup> (Dr), C. Lukas-Croisier<sup>a</sup> (Dr), B. Decoudier<sup>a</sup> (Dr), B. Delemer<sup>a</sup> (Pr)  
<sup>a</sup> CHU Reims, Reims, FRANCE ; <sup>b</sup> Polyclinique Courlancy, Reims, FRANCE  
\* romain.barriquand@gmail.com

## Introduction

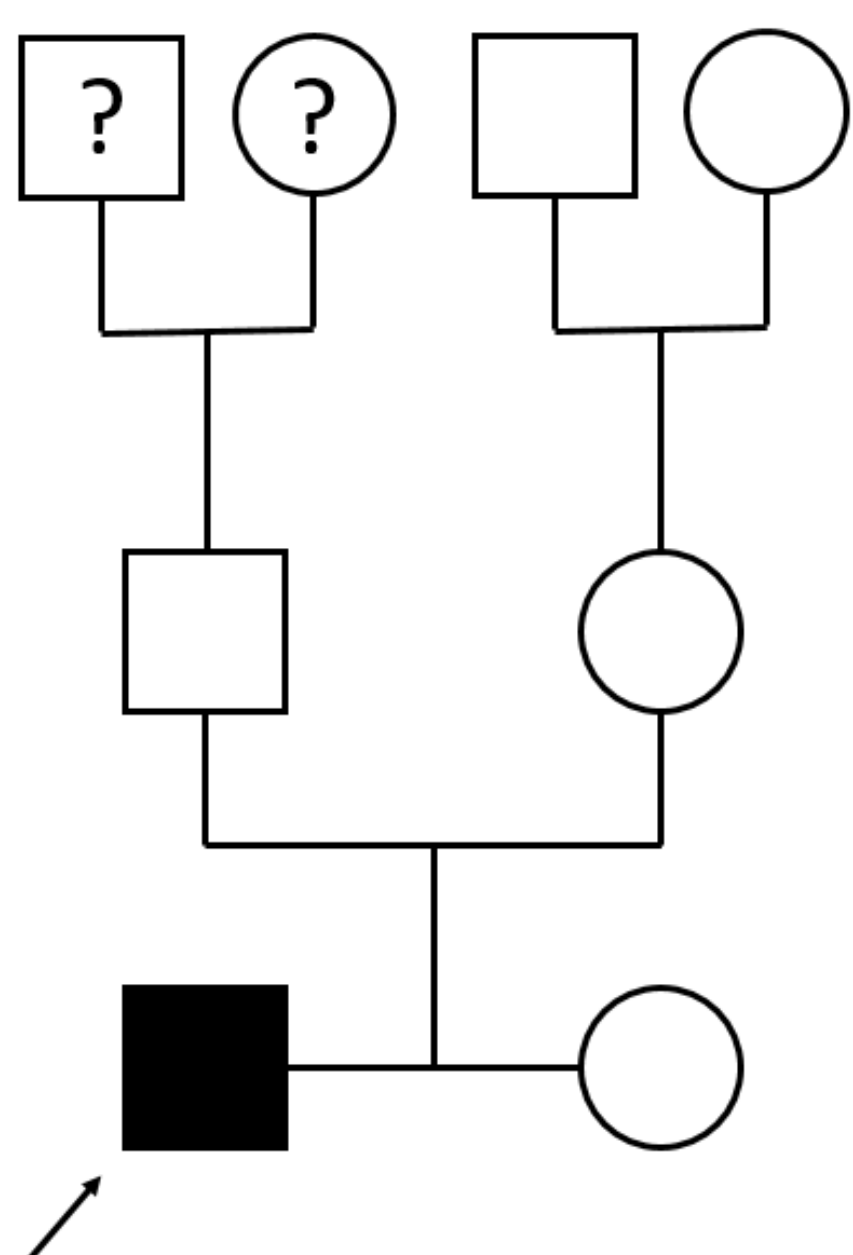
Le diabète insipide central est une pathologie rare avec une prévalence de 1/25000 (1), dû à un défaut de synthèse d'Arginine-Vaso-Pressine (AVP) par les cellules magnocellulaires de l'hypothalamus. Les étiologies sont multiples et l'origine génétique en est une cause très rare. Le gène de l'AVP, situé sur le chromosome 20p13, code pour l'hormone AVP, la neurophysine II (NPII) sa protéine chaperonne, ainsi qu'un copeptide (CP).



L'intérêt de retrouver une mutation génétique serait de dépister plus précocement les apparentés afin de mettre rapidement en place le traitement adéquat et d'éviter toute situation d'urgence.

## Description clinique

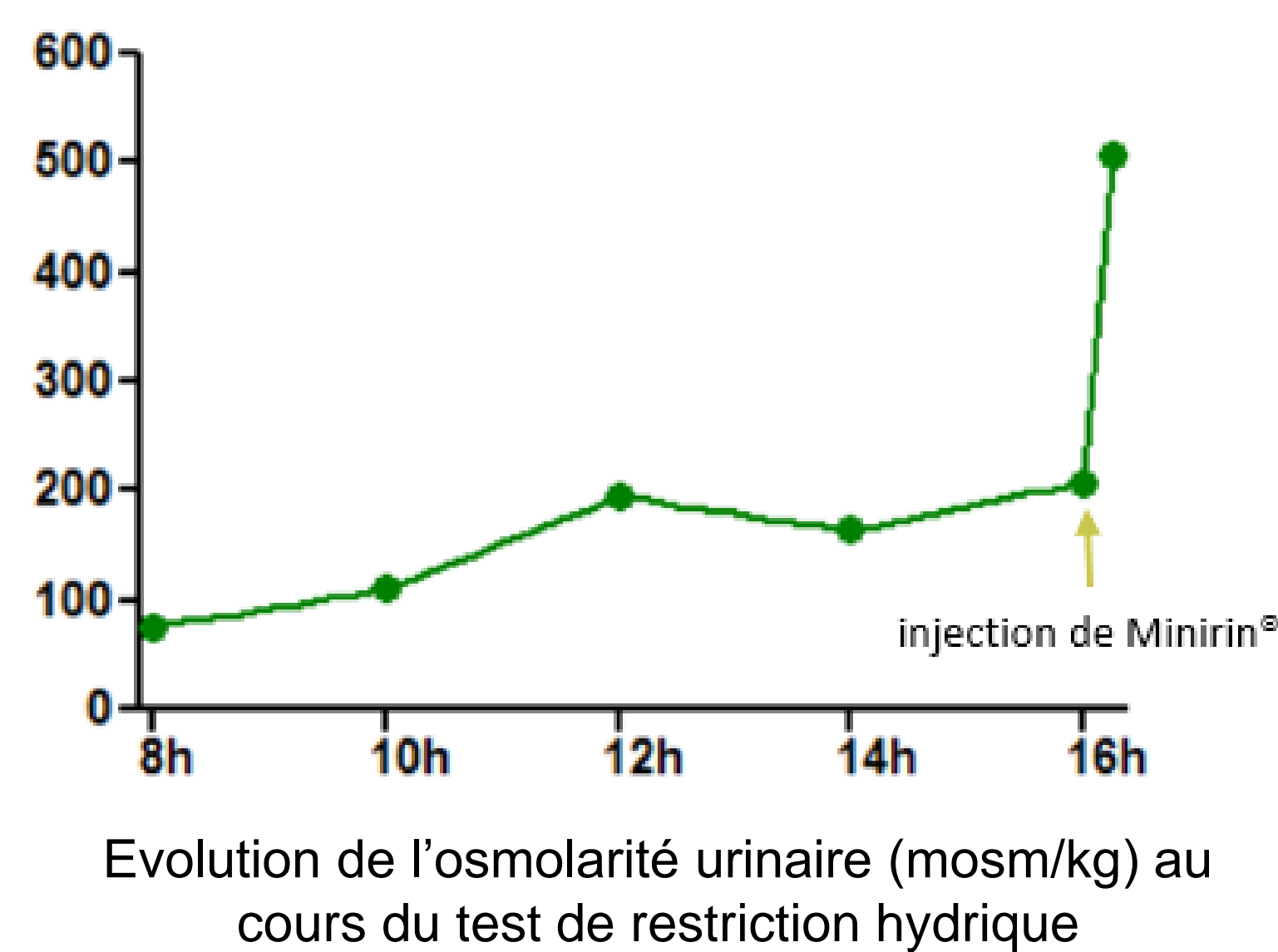
Il s'agit d'un patient de 31 ans, hospitalisé au CHU de Reims pour bilan de syndrome polyuro-polydipsique (15L/j), évoluant depuis l'âge de 18 mois. Le patient ne présente pas d'autre signe clinique. Les antécédents sont marqués par une hypothyroïdie frustrée sans étiologie auto-immune retrouvée. L'interrogatoire ne retrouve pas de symptomatologie similaire dans la famille.



## Diagnostic

Le test de restriction hydrique retrouve :

- une absence de concentration des urines
- une hyperosmolarité plasmatique (>300mOSM/kg)
- une élévation de l'osmolarité urinaire après injection de Minirin®



L'AVP est mesurée inférieure au seuil de détection.

Il n'existe pas d'anomalie des autres lignées hypophysaires.

L'IRM hypophysaire montre :

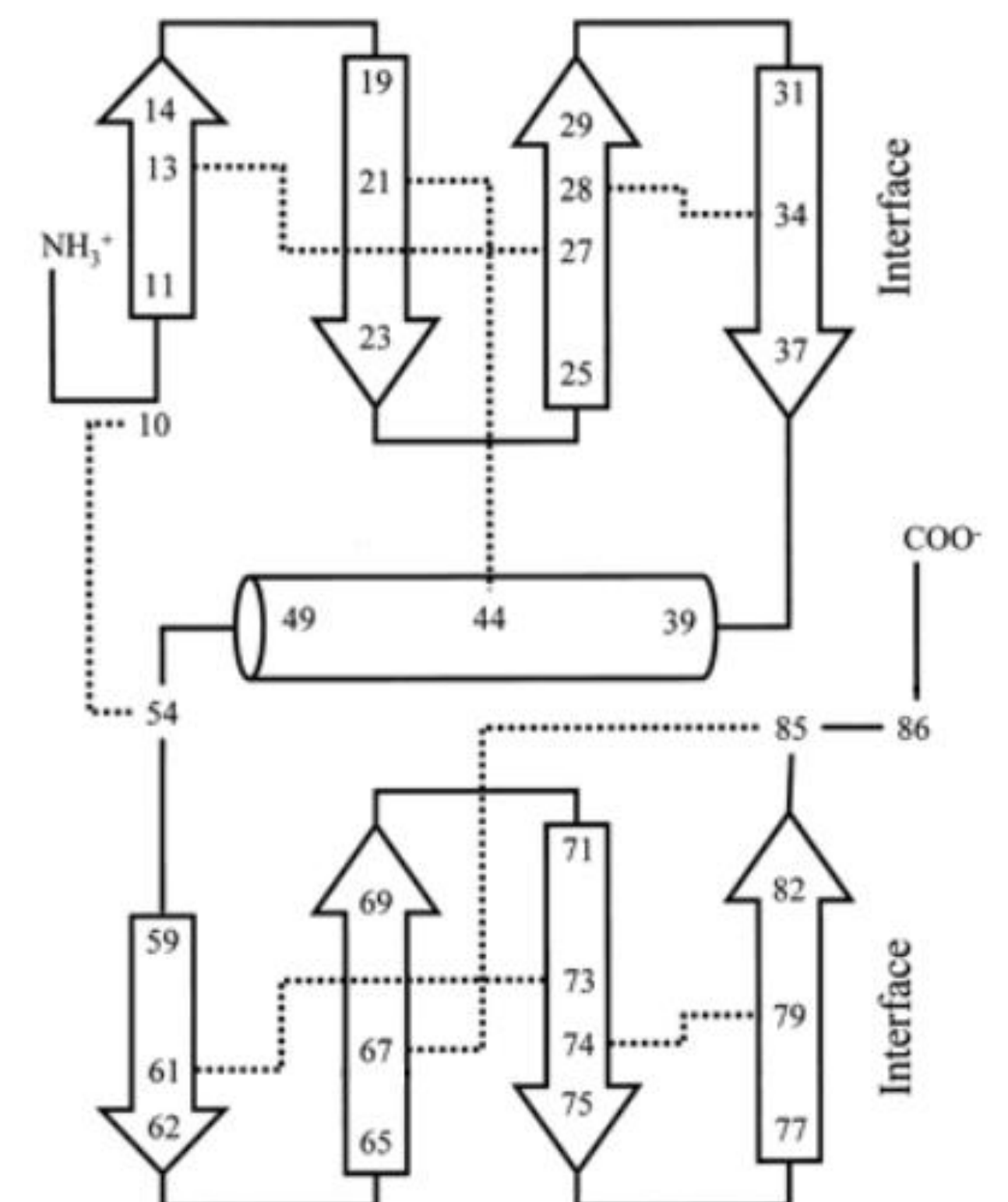
- aspect normal de l'hypophyse
- absence de masse hypophysaire
- absence d'hypersignal spontané de la post-hypophyse

## Mutation génique

Il est découvert par séquençage la présence du variant 202G>T (Gly68Cys) à l'état hétérozygote dans l'exon 2 du gène de l'AVP. Ce variant est non décrit dans la base de donnée HGMD®. La pathogénécité du variant est défini comme « probably damaging » d'après le logiciel PolyPhen-2. L'étude génétique chez les apparentés est en cours.

## Discussion

A l'heure actuel, 68 mutations ont été décrites (60 substitutions, 5 deletions, et 3 insertions) (3). Il s'agit chez notre patient d'une mutation faux sens avec changement d'un acide aminée faiblement hydrophyle (glycine) vers un acide aminée hydrophobe (cystéine) capable de former des ponts dissulfures. Cette mutation touche une des 8 interfaces de dimérisation de la NPII, étape indispensable à la stabilisation du complexe NPII-AVP.



Structure de la neurophysine II montrant les zones d'interface (4)

Par analogie avec d'autres mutations décrites au niveau de ces interfaces (4,5), cette mutation entrainerait la formation d'aggrégats de dimères NPII-AVP stabilisés par des ponts dissulfures avec accumulation dans le réticulum endoplasmique, et aurait un effet toxique pour la cellule magnocellulaire (6). Cela expliquerait l'apparition du diabète insipide.

## Références

1. <http://www.orpha.net/>
2. Koufaris C, et al. Identification of an AVP-NPII mutation within the AVP moiety in a family with neurohypophyseal diabetes insipidus: review of the literature. HORMONES. 2015
3. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/>
4. Eubanks S, et al. Effects of diabetes insipidus mutations on neurophysin folding and function. J Biol Chem. 2001
5. Abu Libdeh A, et al. Autosomal recessive familial neurohypophyseal diabetes insipidus: onset in early infancy. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2010
6. Birk J, et al. Dominant pro-vasopressin mutants that cause diabetes insipidus form disulfide-linked fibrillar aggregates in the endoplasmic reticulum. J Cell Sci. 2009