

Polyhydramnios, Transient Antenatal Bartter's Syndrome, and *MAGED2* Mutations



Pr Denis MORIN

En cours de grossesse la découverte d'un polyhydramnios fait évoquer différents diagnostics parmi lesquels le syndrome de Bartter. Les différentes anomalies génétiques décrites jusqu'à présent et pouvant être responsables d'un syndrome de Bartter à révélation anténatale sont à l'origine d'un défaut de réabsorption du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henle, responsable d'une polyurie persistante avec fuite sodée.

Cependant, toutes les situations n'étaient pas expliquées au plan génotypique et, en particulier, il a été rapporté des cas de syndrome de Bartter à révélation anténatale avec une présentation post-natale sévère mais dont l'évolution a été marquée par une résolution spontanée en quelques semaines du défaut de réabsorption du sodium chez des patients de sexe masculin.

Dans cette étude, l'analyse génétique par séquençage d'exome de 15 patients de sexe masculin appartenant à 9 familles a permis de mettre en évidence différents types d'anomalies de *MAGED2*, gène codant pour le melanoma-associated antigen D2 : *MAGE-D2*.

MAGE-D2 est exprimé de façon prédominante au niveau du tubule rénal dans le rein fœtal comme chez l'adulte, en particulier au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henle.

L'analyse de l'expression du co-transporteur *NKCC2* dans le rein fœtal d'un des cas index a permis de montrer une réduction très significative de l'expression de ce co-transporteur, de même que celle du transporteur *NCC* situé au niveau du tube contourné distal.

Il semble donc qu'une perte de fonction de *MAGE-D2* entraîne un défaut d'expression membranaire de *NKCC2* et de *NCC*. Ceci semble mettre en jeu un défaut d'interaction entre *MAGE-D2* muté et les protéines Gs-alpha et Hsp40.

MAGE-D2, interagit avec des protéines partenaires Hsp40 et Gs-alpha. Hsp40 est une molécule chaperonne intra-cytoplasmique qui intervient dans la régulation du trafic intracellulaire de *NKCC2*

et NCC. La protéine Gs-alpha intervient également dans la régulation de l'expression des ces deux transporteurs de sodium, la liaison MAGE-D2 / Gs-alpha pouvant participer à cette régulation.

De ce travail il apparait que la protéine MAGE-D2 est essentielle pour permettre une grossesse normale chez les fœtus de sexe masculin avec, en cas de mutation de *MAGED2* un risque de polyhydramnios précoce survenant vers la 19^e semaine de gestation.

Le caractère transitoire de la symptomatologie reste d'explication délicate. Cela pourrait être lié à une augmentation de la synthèse d'AMPc en période post-natale, permettant de restaurer l'expression de NKCC2 et de NCC indépendamment de MAGE-D2. Parallèlement, la correction post-natale de l'hypoxie tissulaire relative existant physiologiquement dans le rein fœtal pourrait également participer à cette restauration de l'expression de ces systèmes de transports tubulaire du sodium.

Conclusion : des mutations pertes de fonction de *MAGED2* sont responsables d'un phénotype de type Bartter anténatale précoce et potentiellement sévère mais transitoire chez des fœtus de sexe masculin.

Kamel Laghmani, Bodo B. Beck, Sung-Sen Yang, Elie Seayfan et al. *The New England Journal of Medicine*, May, 12 2016

Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis secondary to an activating mutation in the arginine vasopressin receptor AVPR2



Pr Denis MORIN

Dans cet article de *Clinical Endocrinology*, Powlson et al proposent, à propos d'un cas de NSIAD mis en évidence chez un patient de 38 ans, une mise au point sur les connaissances actuelles sur cette entité décrite il y a une dizaine d'années et qui concerne les enfants comme les adultes. Ils rappellent que les situations d'hyponatrémie sont fréquentes (15 à 20% des patients hospitalisés) avec une morbi-mortalité importante. Elles peuvent être hypo-, hyper- ou eu-volémique, cette dernière situation étant très souvent secondaire à un SIADH dont la fréquence augmente avec l'âge mais avec un certain nombre de cas classés comme « idiopathiques ».

Chez ce patient porteur d'une hyponatrémie intermittente, la réalisation prudente d'un test de charge en eau (20 ml/kg) a montré un défaut d'élimination de l'eau ingéré avec un nadir de natrémie à 125 mmol/l, l'osmolalité urinaire restant supérieure à 800 mosm/kg alors que le dosage d'AVP plasmatique était effondré. Le séquençage de l'AVPR2 retrouvait la mutation R137C, connue comme étant responsable d'une activation constitutive de l'AVPR2.

Le NSIAD (nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis) a été décrit initialement par Feldman et al chez deux nourrissons de sexe masculin présentant un tableau clinique et biologique évocateur d'un SIADH mais avec un taux de vasopressine (AVP) effondré. Chez chacun de ces deux patients, il avait été trouvé la présence d'une mutation activatrice du récepteur V2 de l'AVP :

les mutants R137C et R137L (Feldman, B.J., Rosenthal, S.M., Vargas, G.A. et al. (2005) Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *NEJM*, 352, 1884–1890)

Ces mêmes mutations ont ensuite été décrites par Decaux et al chez des patients adultes également porteurs d'un phénotype de type SIADH mais avec une certaine variabilité phénotypique d'une part et dans les deux sexes d'autre part. (Decaux, G., Vandergheynst, F., Bouko, Y. et al. (2007) Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis in adults: high phenotypic variability in men and women from a large pedigree. *JASN*, 18, 606–612)

Plus récemment, trois autres mutations activatrices de l'AVPR2 ont été rapportées chez des patients, adultes et enfants responsables d'un tableau de NSIAD. Il s'agit des mutants :

– F229V (Carpentier, E., Greenbaum, L.A., Rochdi, D. et al. (2012) Identification and characterization of an activating F229V substitution in the V2 vasopressin receptor in an infant with NSIAD. *JASN*, 23, 1635–40)

– I130N (László S. Erdélyi W. Alexander Mann, Deborah J. Morris-Rosendahl, Ute Groß, et al (2015) Mutation in the V2 vasopressin receptor gene, AVPR2, causes nephrogenic syndrome of inappropriate diuresis. *Kidney Int.* 88 :1070-8)

– L312S (Anatoly Tiulpakov, Carl W White, Rekhati S Abhayawardana, Heng B See et al, Mutations of vasopressin receptor 2 including novel L312S have differential effects on trafficking *Mol Endocrinol.* 2016 Jun 29)

Au plan phénotypique, on note une grande variabilité d'expression avec un diagnostic pouvant être évoqué très précocement dans les premières semaines de vie alors que dans d'autres cas, le diagnostic peut être fait beaucoup plus tardivement, à l'âge adulte, par exemple à l'occasion d'un apport en eau d'importance inhabituelle, suggérant ainsi que ces patients limitent spontanément leurs apports hydriques.

Au plan thérapeutique, la restriction hydrique reste la base de la prise en charge. Un apport d'urée est également possible, permettant de maintenir une diurèse osmotique.

Il a été noté que les mutants R137C et R137L, responsables d'une activation constitutive de l'AVPR2, ne sont pas sensibles aux vaptans, antagonistes non-peptidiques de l'AVPR2. Cette insensibilité semble due au fait que ces mutations, qui concernent un résidu arginine très conservé au sein de la famille des récepteurs couplés aux protéines G, mettent le récepteur muté dans une conformation « active » bloquée et donc non réversible. Inversement, les données d'analyses fonctionnelles des mutants F229V, I130N et L312S, suggèrent que leur situation d'activation constitutive est sensible aux antagonistes de l'AVPR2. Les mécanismes moléculaires responsables de cette activation constitutive ne sont donc pas identiques selon la position de l'acide aminé concerné par la mutation. La réalisation d'un génotypage, s'il est possible, présente donc un intérêt important en termes de stratégie thérapeutique chez ces patients.

L'incidence exacte des cas de NSIAD n'est pas connue. Il semble s'agir d'une situation rare (une trentaine de cas rapportés depuis la description initiale). Il n'est cependant pas exclu que certaines situations cliniques décrites comme SIADH de type D soient en fait d'authentiques NSIAD. Il faut donc savoir y penser, chez l'enfant comme chez l'adulte, devant une hyponatrémie euvoémique

avec des taux d'AVP plasmatiques bas. En sachant également que les deux sexes peuvent être concernés, certaines femmes pouvant être symptomatiques en situation d'apports hydriques inhabituels.

Andrew S. Powlson, Benjamin G. Challis, David J. Halsall, Erik Schoenmakers and Mark Gurnell. *Clinical Endocrinology* (2016) 85, 306–312

Characterization of 28 novel patients expands the mutational and phenotypic spectrum of Lowe syndrome



Pr Denis MORIN

Le syndrome occulo-cérébro rénal a été décrit pour la première fois en 1952. De transmission liée à l'X, sa prévalence est de 1/500 000 dans la population générale. Le syndrome de Lowe est lié à une anomalie du gène OCRL qui code pour OCRL-1, l'enzyme inositol polyphosphate-5-phosphatase. Il existe une hétérogénéité phénotypique chez les patients porteurs de mutations du gène OCRL, l'expression clinique pouvant être celle d'un syndrome de Lowe classique à côté de patients porteurs d'un phénotype « minime » (ou syndrome de Dent-2).

Cet article vise à préciser le phénotype clinique et le génotype chez 28 patients porteurs d'un syndrome de Lowe avec une symptomatologie clinique caractéristique de ce syndrome : cataracte congénital, glaucome, hypotonie et retard de développement associés à une tubulopathie proximale. Ces 28 patients étaient originaires de 7 pays différents.

Les analyses génétiques réalisés chez ces 28 patients ont retrouvés une anomalie d'OCRL1 dans tous les cas dont 10 mutations qui n'avaient pas encore été décrites. Toutes sont situées dans les exons 8 à 23. Un patient présentait une délétion complète du gène. L'analyse génétique maternelle réalisée dans 23 cas a montré que 16 d'entre elles étaient transmises avec donc 7 cas de mutations de novo.

Au plan phénotypique, chez ces patients dont la médiane d'âge était de 7.75 ans (0.7 à 20 ans) si tous les patients sauf un présentaient une cataracte congénitale, on notait une certaine variabilité de l'atteinte rénale : hypercalciurie chez 19/28, néphrocalcinose et/ou néphrolithiase chez 12/28, protéinurie chez 11/28, aminoacidurie chez 18/25, acidose tubulaire chez 22/28, hypophosphorémie chez 15/26 et 12/28 patients avaient une GFR < 60 ml/mn/m² 73.

Ces données font estimer la prévalence dans la population polonaise entre 1/1 000 000 et 1/2 000 000 d'habitants donc moins élevé que ce qui est suggéré dans d'autres pays.

De la discussion concernant cette série importante de patients porteurs d'un syndrome de Lowe, on peut retenir :

– la confirmation qu'une mutation de novo survient dans environ 1/3 des cas de syndrome de Lowe

– la variabilité de l'expression rénale, aucun des patients étudiés ne présentant les caractères biologiques d'un syndrome de Fanconi complet

– une fréquence relativement élevée d'insuffisance rénale dans cette cohorte, les auteurs insistant sur la nécessité de prendre en compte dans le mode calcul de la clearance de ces patients, la relativement faible masse musculaire qu'ils présentent.

– la possibilité de mettre en évidence une anomalie des fonctions plaquettaires exposant les patients à un risque hémorragique, comme cela a été trouvé chez 2/28 patients dans cette série.

– concernant l'analyse de la corrélation génotype/phénotype, cette étude ne permet pas de mettre en évidence de nouveaux éléments et confirme cette absence de corrélation.

Florian Recker, Marcin Zaniew, Detlef Böckenhauer, Nunzia Miglietti et al. *Pediatric Nephrology* (2015) 30:931–943

Magnesium lactate in the treatment of Gitelman syndrome : patient-reported outcomes



Pr Denis MORIN

Le syndrome de Gitelman (GS) est une maladie rare de transmission autosomique récessive dont la prévalence est de 1/40 000. Elle est liée à des anomalies du gène SLC12A3 codant le co-transporteur sodium-chlore situé au niveau du tube contourné distal.

La symptomatologie clinique, liée l'hypomagnésémie et à l'hypokaliémie existantes, peut associer une fatigabilité globale, une faiblesse musculaire, des crampes, des paresthésies, des palpitations, des douleurs articulaires,...Il peut également y avoir des signes plus sévères à type de crise convulsive, troubles du rythme cardiaque, rhabdomyolyse, chondrocalcinose.

Le traitement est classiquement basé sur une alimentation riche en K et Mg, des suppléments de K et Mg. La tolérance de ces traitements n'est pas bonne, en particulier pour la Mg ce qui en limite l'acceptation et donc l'efficacité.

Le choix du type de supplément en Mg utilisé varie beaucoup selon les équipes et sur différents critères (coût, disponibilité, goût,..)

Le but de cette étude a été de préciser la tolérance et l'efficacité d'une forme particulière de Mg : le lactate de Mg à libération prolongée.

28 patients porteurs d'un GS avec un âge médian de 39 ans ont participé à l'étude réalisée par un questionnaire. 20 d'entre eux avaient reçu auparavant une dose maximale tolérée de glycérophosphate de Mg, 5 avaient reçu différents types de sels de Mg (chlorure, oxyde,

aspartate,..). 3 étaient naïfs d'un apport de Mg. La dose quotidienne de Mg chez les patients déjà traités allait de 32 à 256 meq.

Résultats :

- 25/28 patients ont choisi de poursuivre le traitement au long cours.
- 3/28 sont revenus à leur traitement antérieur dont 2 en raison de la taille des comprimés.
- 13/25 ont rapporté moins d'effets secondaires par rapport aux traitements antérieurs, 7 n'ont pas vu de différence et 2 ont vu une aggravation des ES.
- 17 patients ont vu leurs symptomatologie liée au GS s'améliorer, 7 n'ont pas vu de différence et 1 a vu une aggravation.
- dans 90% des cas, il a été constaté une amélioration des taux plasmatiques moyens de K et de Mg dosés avant et après modification du traitement.

Discussion :

L'effet positif à la fois en termes subjectifs rapportés par les patients et également sur les taux de K et Mg plasmatiques peut être du soit au lactate de Mg soit à ses propriétés de libération prolongée.

Les auteurs rappellent qu'ils existent une grande variabilité selon les pays de préparation contenant du Mg dont un grand nombre sont considérés comme des compléments alimentaires. Pour ces derniers, il n'y a pas d'études réalisées concernant leur biodisponibilité, leur efficacité et leur tolérance.

Concernant le traitement du GS, celui-ci n'a pas été sensiblement modifié au cours des dernières décades même si l'intérêt de l'indométhacin a été précisé récemment (Blanchard A, Vargas-Poussou R, Vallet M et al. Indomethacin, amiloride, or eplerenone for treating hypokalemia in Gitelman syndrome. *JASN* 2015; 26: 468–475). Cette étude permet d'apporter un argument assez fort pour l'utilisation chez les patients porteurs d'un GS d'une forme à libération prolongée de Mg comme le lactate de Mg.

Il existe également un besoin certain pour que, dans ces situations rares, des études d'efficacité et de tolérance de suppléments en Mg soient conduites afin que le choix du produit utilisé ne soit pas fait uniquement sur des arguments de coûts et/ou de disponibilité.

[Kamel Laghmani, Bodo B. Beck, Sung-Sen Yang, Elie Seayfan et al. The New England Journal of Medicine, May,12 2016](#)