

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

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

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

D.G.B.  
S.G.

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

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

## ■■■■ BRÈVES ■■■■

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

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

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

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