

Hypokaliémie sévère sans hypertension: démarche diagnostique (un cas de syndrome de Gitelman)

Nicolas Desbaillets, Giuseppa Ali, Michel Burnier, Bernard Favrat

Cas clinique

Un patient de 44 ans ayant été opéré d'une cholécystectomie en 1982 pour une boue biliaire est hospitalisé en avril 2003 en raison d'une pancréatite aiguë. Lors de son séjour à l'hôpital, on met en évidence, fortuitement, une hypokaliémie isolée à 2,2 mmol/L. Un traitement de KCl p.o. (10 mmol) trois fois par jour est alors entrepris.

A sa sortie de l'hôpital, le patient est adressé à la PMU pour la suite de la prise en charge. A l'anamnèse, on trouve, de longue date, une asthénie et une faiblesse musculaire associées à des crampes. Le patient signale également une symptomatologie vertigineuse lorsqu'il se met rapidement debout. L'anamnèse familiale est vierge.

A l'examen clinique, on note un bon état général, sans dysmorphisme, une taille de 171 cm et un poids de 83 kg. La TA est mesurée à 118/72 mm Hg en position couchée et à 115/70 mm Hg debout. La fréquence cardiaque est à 70 bpm. L'examen cardiovasculaire et respiratoire est dans la norme.

Chimie sanguine: sodium: 142 mmol/L, potassium: 3,0 mmol/L, chlore: 99 mmol/L, magnésium total: 0,49 mmol/L, créatinine sérique: 103 µmol/L, bicarbonates: 27,1 mmol/L, pH: 7,5. On trouve dans les urines un rapport de calciurie sur créatinurie de 0,04 mol/mol, une natriurie à 109 mmol/L, une kaliurie à 151 mmol/L et un chlore urinaire à 238 mmol/L sur le spot urinaire. En résumé, ce patient présente une hypokaliémie

associée à une alcalose métabolique, un chlore urinaire élevé et une absence d'hypertension artérielle.

Démarche diagnostique

Comme le montre le tableau 1 , les causes d'alcaloses métaboliques peuvent être classées sur la base de la mesure du chlore urinaire. Il est donc essentiel d'obtenir des mesures des électrolytes urinaires pour avancer dans la démarche diagnostique d'une hypokaliémie. En cas de perte extrarénale de potassium ou lors de l'administration de diurétiques, l'hypovolémie stimule les reins à réabsorber le chlore filtré; le chlore urinaire excrété est alors inférieur à 20 mmol/L et l'alcalose métabolique est appelée chlorosensible. En revanche, s'il s'agit d'une perte rénale tubulaire, les patients présentent une alcalose métabolique accompagnée d'une excrétion de chlore élevée (supérieure à 20 mmol/L), dénommée chlororésistante. Ils peuvent soit présenter une hypertension (hyperaldostéronisme primaire, maladie de Cushing, sécrétion ectopique d'ACTH, excès de minéralocorticoïdes exogènes, syndrome de Liddle) soit une hypotension comme dans le cas du syndrome de Gitelman ou de Bartter [3].

Dans le cas de notre patient, la pression artérielle était basse et la chlorurie élevée, raison pour laquelle nous avons effectué des dosages hormonaux pour évaluer l'activité du système rénine-angiotensine ainsi que l'activité gluco- et minéralocorticoïde.

Les mesures du système rénine-angiotensine-aldostérone ont montré les résultats suivants: activité de la rénine plasmatique, patient couché: 8,2 ng/ml/h, patient debout: 36 ng/ml/h (norme entre 0,2 et 2,0); aldostérone plasmatique: patient couché: 182 pg/ml, patient debout: 258 pg/ml (norme entre 29 et 76). Le dosage du cortisol est de 541 nmol/L (norme 200-700 nmol/L à 8 heures) et celui de l'ACTH ng/L de 33 (norme: 10-60 ng/L).

Ces examens démontrent donc une activation importante du système rénine-angiotensine et une activité glucocorticoïde normale.

La mise en évidence d'une alcalose métabolique chloro-résistante (chlore urinaire élevé, supé-

Tableau 1. Diagnostic différentiel des alcaloses métaboliques.

Excrétion chlorée basse (<20 meq/L) Chlorosensible	Excrétion chlorée élevée (>20 meq/L) Chlororésistante
Diurétiques	Pression artérielle élevée:
Vomissements	Hyperaldostéronisme primaire
Sonde naso-gastrique	Maladie de Cushing
Uretérosyngmoïdostomie	Production ectopique d'ACTH
Status post hypercapnie chronique	Substances minéralocorticoïde-like
	Syndrome de Liddle
	Pression artérielle basse:
	Syndrome de Bartter
	Syndrome de Gitelman
	Déplétion sévère en potassium

rieur à 20 mmol/L) associée à une hyperactivité du système rénine-angiotensine-aldostérone et à une hypotension artérielle évoque soit un syndrome de Gitelman soit un syndrome de Bartter.

Le syndrome de Gitelman

Le syndrome de Gitelman, décrit par HJ Gitelman en 1966, est une maladie autosomique récessive rare (estimée à un cas sur un million d'habitants mais la prévalence semble augmenter en région de forte consanguinité) se caractérisant par une alcalose hypokaliémique associée à une hypomagnésémie et à une hypocalciurie [5]. Le trouble n'est souvent pas diagnostiqué avant l'adolescence ou l'âge adulte. Cela est expliqué notamment par l'absence de retard de croissance. La symptomatologie neuromusculaire est au premier plan avec la présence de crampes musculaires (84%), de faiblesse et de douleurs musculaires (70%) et de fatigue (82%). La maladie se complique rarement de rhabdomyolyse, de paralysie ou de tétanie. Les patients présentent fréquemment des vertiges (80%), une polydipsie (65%) sans polyurie et une nycturie (80%). A noter que la symptomatologie ne semble pas corrélée directement à la sévérité de l'hypokaliémie pour des raisons que l'on ignore. Par ailleurs, une chondrocalcinose est souvent associée [1].

Le désordre physiopathologique du syndrome de Gitelman s'explique par la mutation du gène (SLC12A3) codant la transcription du co-

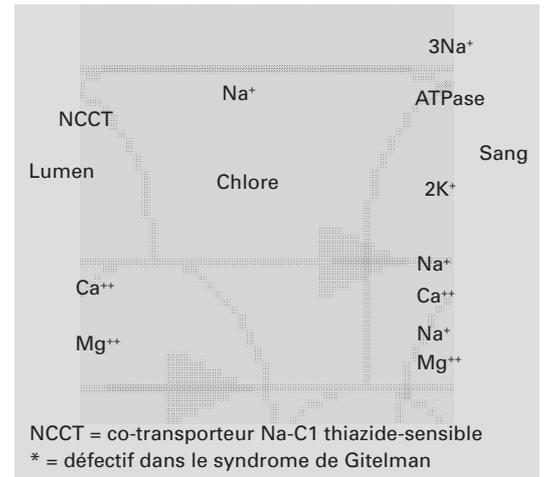


Figure 1.
Cellule du tubule contourné distal.

transporteur Na-Cl (thiazide-sensible) dans le tubule contourné distal (voir figure 1). Les anomalies électrolytiques sont similaires à celles observées sous traitement de thiazide. L'absence de transcription du co-transporteur Na-Cl mène à une absence de réabsorption du sodium et du chlore dans le tubule contourné distal (figure 1). La perte de NaCl au niveau tubulaire conduit à une hypovolémie (et une hypotension) et à une alcalose métabolique. L'hypovolémie vasculaire active alors le système rénine-angiotensine avec élévation du taux de rénine et d'aldostérone se traduisant par une tentative de réabsorption du sodium (canal sodé épithélial) et l'excrétion de potassium contribuant à l'alcalose métabolique et à l'hypokaliémie. L'inhibition de l'absorption du NaCl dans le tubule contourné distal a, à son tour, des conséquences sur la réabsorption du calcium et du magnésium dans ce segment. L'hypocalciurie est probablement due à la diminution de l'entrée de sodium dans la cellule tubulaire conduisant à l'activation du canal calcique voltage-dépendant et ainsi à une augmentation de la réabsorption du calcium (figure 2). Le mécanisme de l'hypomagnésémie reste inconnu (rôle probable de l'hypokaliémie et de l'alcalose métabolique).

Syndrome de Gitelman ou de Bartter?

Contrairement au syndrome de Gitelman, le syndrome de Bartter se manifeste plutôt dans la vie et est souvent associé à un retard mental et de croissance. Il existe trois types de syndrome de Bartter, chacun comportant une anomalie moléculaire spécifique au niveau du segment épais de la branche ascendante de l'anse de Henle. La mutation du gène codant le co-transporteur Na-K-2Cl, le canal potassique apical et le canal chlore baso-latéral provoque le syndrome de Bartter type 1, 2 et 3 respectivement. Le diagnostic différentiel entre les deux syndro-

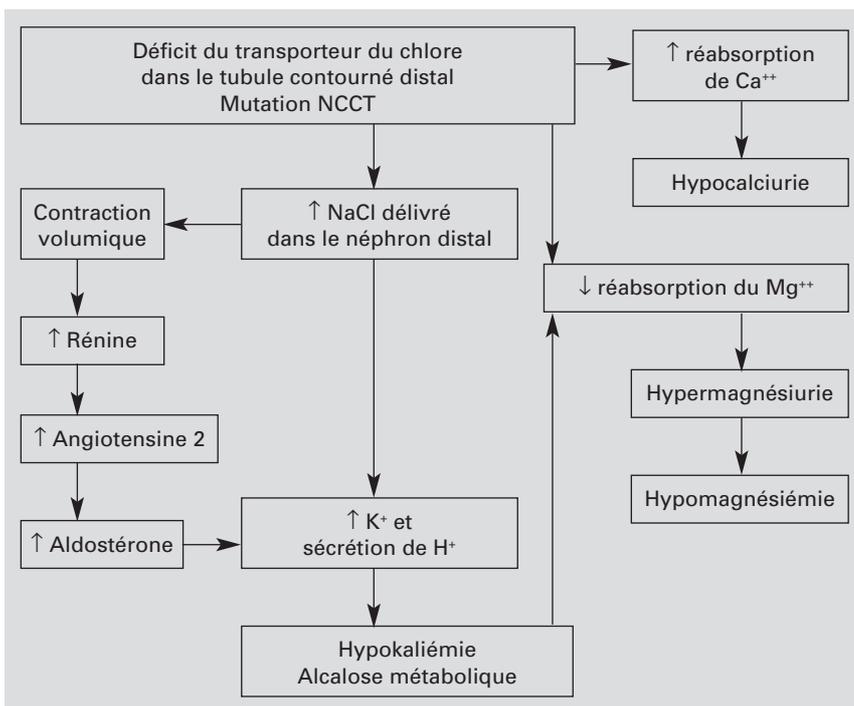


Figure 2.
Physiopathologie du syndrome de Gitelman.

mes se base d'une part sur une symptomatologie clinique différente et les altérations du métabolisme du calcium et du magnésium d'autre part. La présence d'une hypocalciurie (réabsorption tubulaire augmentée du calcium) sans néphrocalcinose et d'une hypomagnésémie parlent pour un syndrome de Gitelman [1-4].

Dans le cas de notre patient, l'hypomagnésémie et l'hypocalciurie signent donc le syndrome de Gitelman.

Traitement du syndrome de Gitelman

Le traitement consiste en une supplémentation en potassium et vise à réduire les effets de la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Un traitement de chlorure de potassium per os est nécessaire et des dosages importants sont parfois indispensables (plusieurs centaines de mmol par jour) sans pouvoir toujours normaliser la kaliémie. Des doses élevées de magnésium per os sont également requises avec comme effet secondaire des diarrhées expliquant en partie la difficulté à normaliser la magnésémie. Les diurétiques d'épargne potassique (amiloride, spironolactone) permettent de limiter l'hypokaliémie. Un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) permet également de limiter les pertes potassiques, toutefois son introduction est parfois difficile en raison de la présence d'une hypotension artérielle (au mieux d'une normotension) et d'une hypovolémie. L'introduction d'un traitement d'IECA doit se faire avec un suivi de la pression artérielle les premières heures. En cas d'hypotension rebelle sous ce traitement, un régime riche en sel peut être essayé et des petites doses de fludrocortisone peuvent éventuellement être introduites, en tenant compte de son effet kaliurétique [1, 2].

Evolution de notre patient

Le traitement potassique sous forme de comprimés a été introduit avec une dose maximale tolérée par notre patient de 120 mmol par jour en raison de douleurs épigastriques. A noter qu'il n'existe, dans la pharmacopée helvétique, que des dragées de KCl à 8 ou 10 mmol, ce qui repré-

sente un nombre important de comprimés à prendre par jour. Les comprimés effervescents sont plus dosés en potassium (jusqu'à 30 mmol) mais contiennent également un mélange de citrate et de bicarbonate qui risque d'aggraver l'alcalose. Suite à l'apparition d'une insuffisance rénale prérénale, nous avons dû réduire la dose de spironolactone à 25 mg par jour. Sous ces deux traitements, la kaliémie a pu être partiellement contrôlée (valeurs comprises entre 3,3 et 3,5 mmol par litre). L'introduction d'un IECA n'a pas été possible en raison de l'apparition d'une hypotension symptomatique et cela malgré un dosage faible (Enalapril 2,5 mg). Nous n'avons pas obtenu de normalisation de la magnésémie (valeurs comprises entre 0,5 et 0,55 mmol par litre). La raison principale étant l'apparition de diarrhées lors d'un dosage de magnésium p.o. (Magnésium Disporal 300) supérieur à 36 meq par jour.

Notre patient se plaint encore de crampes et de douleurs musculaires. Le traitement de ce dernier est particulièrement limité vu l'impossibilité d'introduire un IECA ou d'augmenter le dosage du magnésium et du potassium p.o. Dans ce cas, un traitement d'IECA pourrait être tenté à nouveau en association à la Fludrocortisone, au risque de majorer l'hypokaliémie.

On ne retrouve pas d'association dans la littérature entre le syndrome de Gitelman et la pancréatite aiguë. De même, l'hypokaliémie, l'alcalose métabolique ou l'hypomagnésémie ne sont pas connus comme étant des étiologies de pancréatite. A noter que le patient a refusé de faire une ERCP.

Conclusion

Le syndrome de Gitelman est une rareté. Toutefois, étant donné le bon pronostic du trouble à long terme et sa symptomatologie peu spécifique, on peut imaginer qu'il est sous-diagnostiqué.

La découverte d'une hypokaliémie associée à une inversion du spot Na/K dans l'urine (traduisant l'hyperaldostéronisme) et à une excrétion de chlore urinaire supérieur à 20 meq/L doit faire évoquer un syndrome de Gitelman et pourrait représenter par là-même un moyen de dépistage de la maladie.

Correspondance:
Dr Nicolas Desbaillets
Policlinique Médicale
Universitaire
Consultation générale
Rue du Bugnon 44
CH-1011 Lausanne
nicolas.desbaillets@hospvd.ch

Références

- 1 Shaer AJ. Inherited Primary Renal Tubular Hypokalemic Alkalosis: A Review of Gitelman and Bartter Syndromes. *Am J Med Sci* 2001;322:316-32.
- 2 Fulop M. A Patient with Sodium- and Potassium-Losing Nephropathy. *Am J Med Sci* 2003;325:93-7.
- 3 Jaeger P. Le métabolisme électrolytique et minéral. Editions Médecine et Hygiène. Genève: octobre 1994.

4 Jaeger P. Utilité des dosages électrolytiques urinaires. *BMS* 1987;117:292-7.

5 Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Phys* 1966;7:221-35.