



available at www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REURG/>



MISE AU POINT

Troubles métaboliques liés à des maladies orphelines

Metabolic disorders due to rare diseases

F. Fakhouri

Service de néphrologie, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris cedex 15, France

Disponible sur internet le 14 juin 2007

MOTS CLÉS

Syndrome de Bartter ;
Syndrome de Gitelman ;
Syndrome de Liddle ;
Syndrome de Gordon ;
Hyponatrémie ;
Hypomagnésémie

KEYWORDS

Bartter's syndrome;
Gitelman's syndrome;
Liddle's syndrome;
Gordon's syndrome;
Hyponatremia;
Hypomagnesemia

Résumé Les troubles métaboliques sont fréquemment rencontrés chez les patients hospitalisés, notamment en réanimation. Après avoir éliminé les causes habituelles de ces troubles, notamment les prises médicamenteuses, il ne faut pas méconnaître des maladies rares, souvent héréditaires, qui peuvent être associées aux mêmes troubles métaboliques. Ces pathologies rares relèvent parfois d'un traitement spécifique.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract Metabolic disorders are frequently encountered in hospitalized patients, including those admitted to intensive care units. When metabolic disorders are not related to common causes (mainly drug use), rare and, in most cases, hereditary disorders must be evoked by clinicians. Such disorders may require specific treatments.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Les troubles hydroélectrolytiques sont fréquemment présents chez les patients hospitalisés. On estime ainsi que 1 à 10 % des patients hospitalisés présentent une hyperkaliémie et qu'une hyponatrémie est présente chez 1 % des patients en période postopératoire. Le médecin réanimateur est donc confronté régulièrement à des patients présentant des troubles hydroélectrolytiques dans une situa-

tion d'urgence qui nécessite un diagnostic et une prise en charge rapides.

Tout en évoquant les causes habituelles et fréquentes des troubles hydroélectrolytiques avec en premier lieu les causes iatrogènes, il ne faut pas méconnaître les causes plus rares ou des maladies orphelines aboutissant aux mêmes désordres. Du fait de leur fréquence et de leur gravité potentielle, les troubles de la kaliémie et de la natrémie sont probablement la meilleure illustration des troubles hydroélectrolytiques dûs à des maladies rares ou orphelines pouvant être rencontrées en situation d'urgence.

Adresse e-mail : fakhouri@necker.fr (F. Fakhouri).

Hypokaliémie

Les maladies rares ou orphelines responsables d'hypokaliémie à ne pas méconnaître par le réanimateur sont les canaloopathies (syndrome de Bartter, syndrome de Gitelman et syndrome de Liddle) [1] et la paralysie hypokaliémique familiale.

Syndrome de Bartter (autosomique récessif)

Il est lié à une baisse de la réabsorption du Na⁺ dans la branche ascendante de Henlé. Il est la conséquence de mutations inactivatrices du transporteur Na/K/2Cl (sensible aux diurétiques de l'anse), du canal potassique ROMK (pôle apical), du canal chlore ou de sa sous-unité bêta, la barttin (pôle basolatéral). Le syndrome de Bartter se révèle essentiellement avant l'âge de six ans par une polyurie, un retard de croissance, des épisodes de déshydratation et une fatigabilité musculaire. Les formes les plus sévères sont diagnostiquées à la période néonatale devant une perte de sel sévère, une hypercalciurie avec néphrocalcinose. Une hypocalciurie et une hypomagnésémie peuvent être rencontrées dans les formes liées à des mutations du canal chlore.

Syndrome de Gitelman (autosomique récessif)

Il est de révélation plus tardive, parfois asymptomatique mais peut se manifester par une faiblesse musculaire et des accès de tétanie. La tension artérielle est normale ou basse. Le tableau biologique associe une hypokaliémie, une alcalose métabolique, une hypomagnésémie fréquente et une hypo- ou normocalciurie. Des accès de chondrocalcinose sont possibles et sont probablement liés à l'hypomagnésémie qui inhibe l'activité de la pyrophosphatase et favorise ainsi la précipitation articulaire des cristaux de pyrophosphate. Le syndrome de Gitelman est lié à des mutations inactivatrices du transporteur Na/Cl (sensible aux thiazidiques) situé au pôle apical du tube contourné distal. L'hypokaliémie du syndrome de Bartter et de Gitelman est la conséquence du défaut de réabsorption de Na⁺ en amont du canal collecteur avec une charge sodée excessive au niveau de ce dernier. La réabsorption de Na⁺ dans le canal collecteur est associée à une excrétion de K⁺ avec comme conséquence une hypokaliémie.

Syndrome de Liddle (autosomique dominant)

Il est caractérisé par une hypertension artérielle précoce et sévère associée à une hypokaliémie. Il est lié à des mutations des sous-unités du canal sodique (ENaC, sensible à l'amiloride) situé au pôle apical des cellules du canal collecteur et qui est régulé essentiellement par l'aldostérone. Ces mutations entraînent un gain de fonction ou un défaut d'internalisation de ce canal avec comme conséquence une réabsorption excessive de Na et une perte rénale de K⁺. L'hypertension artérielle au cours du syndrome de Liddle est sensible à l'amiloride et au triamterène mais pas à la spironolactone.

Paralysie familiale hypokaliémique périodique

C'est une maladie autosomique dominante liée à des mutations variées des canaux calcique, sodique ou potassique musculaires. Les accès de paralysies (avec risque d'arrêt respiratoire) sont provoqués par l'effort, la prise de glucides, un traitement hypokaliémiant et sont associés à une hypokaliémie sévère (< 2,5 mmol/l). Le traitement des accès repose sur l'administration de potassium avec néanmoins un risque d'hyperkaliémie « de rebond » et le traitement de fond sur l'administration d'acétazolamide.

Autres causes rares d'hypokaliémie

L'hypokaliémie est également associée à d'autres formes d'hypertension artérielle : par exemple défaut de la 11-bêtastéroïde déshydrogénase (qui transforme le cortisol en cortisone biologiquement inactive), congénital ou acquis (par excès de réglisse).

Hyperkaliémie

Les deux principales maladies rares responsables d'hyperkaliémie à ne pas méconnaître par le réanimateur sont le syndrome de Gordon et la paralysie familiale hyperkaliémique.

Paralysie périodique hyperkaliémique (autosomique dominante)

Elle est liée à des mutations du canal sodique musculaire. Elle se manifeste dès l'enfance par des accès de paralysie musculaire survenant après un effort, durant deux à quatre heures et touchant essentiellement les membres et plus accessoirement les muscles respiratoires. La fréquence des accès tend à diminuer avec l'âge. Le traitement préventif comprend l'utilisation d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique (acétazolamide) qui modifie probablement le pH autour du canal sodique et plus accessoirement les thiazidiques et les bêta-2-agonistes (effet hypokaliémiant).

Hypertension familiale avec hyperkaliémie (syndrome de Gordon)

C'est une affection rare autosomique dominante caractérisée par une hypertension artérielle à rénine basse, une hyperkaliémie, une acidose métabolique en l'absence d'insuffisance rénale [2]. Le syndrome de Gordon, qui est l'image en miroir du syndrome de Gitelman, est lié à des mutations dans les gènes *WNK1* et *WNK4* codant pour des sérines-thréonines kinases exprimées dans le tube contourné distal. Ces enzymes sont impliquées dans le contrôle de l'expression du transporteur Na/Cl à la surface apicale des cellules du tube contourné distal. Des mutations avec gain de fonction de *WNK1* et des mutations inactivatrices de *WNK4* conduisent à une augmentation d'expression du transporteur Na/Cl au pôle apical des cellules du TCD. Il en résulte :

- un excès de réabsorption de Na⁺ dans cette portion du tubule rénal responsable de l'hypertension artérielle ;

- une diminution de la charge sodée dans le canal collecteur responsable d'un déficit d'excrétion de K^+ .

Les anomalies métaboliques notées au cours de ce syndrome sont sensibles à l'administration d'un thiazide.

Hypernatrémie

Les causes rares d'hypernatrémie à ne pas méconnaître sont les formes génétiques du diabète insipide central ou périphérique.

Le diabète insipide central est lié à un défaut de sécrétion d'hormone antidiurétique (AVP). Les formes héréditaires de diabète insipide central sont dues à des mutations du gène de l'AVP – neurophysine II (maladie autosomique dominante) ou peuvent s'intégrer dans le cadre d'un syndrome de Wolfram qui associe atrophie du nerf optique, surdité, diabète sucré et diabète insipide.

Le diabète insipide néphrogénique est lié à des anomalies de la transduction du signal de l'AVP dans les cellules du canal collecteur. En effet, la fixation de l'AVP sur son récepteur induit un signal intracellulaire qui entraîne la mobilisation du pool intracellulaire d'aquaporine 2 (canal à « eau ») vers le pôle apical de la cellule du canal collecteur. Les formes rares de diabète insipide néphrogénique sont ainsi liées à des mutations du gène du récepteur V2 de l'AVP (lié à l'X) et des mutations du gène de l'aquaporine II (autosomique récessive, plus rarement autosomique dominant).

Hyponatrémie

Les causes rares d'hypernatrémie à ne pas méconnaître sont essentiellement les causes toxiques avec notamment les phénothiazines, tricycliques, dérivés opiacés, chlorpropamide, carbamazépine, cyclophosphamide, vincristine, sans oublier une nouvelle cause d'hyponatrémie, l'ecstasy [3]. L'hyponatrémie des grands coureurs de fond est classique et fréquente. Elle est liée à des pertes sodées importantes par la transpiration et des apports hydriques excessifs. L'hyponatrémie dans ce cas est liée au fait que le rein ne dispose pas de la quantité d'électrolytes minimale pour l'élimination de l'eau.

Hypomagnésémie

L'hypomagnésémie est l'un des troubles hydroélectrolytiques les plus fréquemment rencontrés en pratique hospitalière puisqu'elle est présente chez 12 % des patients hospitalisés et 65 % des patients admis en réanimation. Les symptômes de l'hypomagnésémie sont ceux des autres troubles hydroélectrolytiques qu'elle induit : hypocalcémie liée à une inhibition de la sécrétion de PTH et hypokaliémie liée à une augmentation de l'excrétion rénale de potassium.

Les causes rares d'hypomagnésémie à connaître sont :

- l'hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose, maladie de transmission autosomique récessive, liée à des mutations du gène codant pour la paracelline [4]. Cette dernière est exprimée essentiellement dans la branche ascendante de Henlé et appartient à la famille des claudines qui interviennent dans la formation des jonctions serrées intercellulaires. La paracelline intervient probablement dans le transport paracellulaire de magnésium mais aussi de calcium ;
- l'hypomagnésémie dominante isolée avec hypocalciurie liée à des mutations du gène codant la sous-unité g de la Na^+/K^+ -ATPase ;
- l'hypomagnésémie avec hypocalcémie secondaire, maladie autosomique récessive, liée à des anomalies du canal cationique TRPM6. Ce dernier est exprimé à la surface apicale des cellules du tube contourné distal.

Références

- [1] Scheinman SJ, Guay-Woodford LM, Thakker RV, Warnock DG. Genetic disorders of renal electrolyte transport. *N Engl J Med* 1999;340:1177-87.
- [2] Hadchouel J, Delaloy C, Faure S, Achard JM, Jeunemaitre X. Familial hyperkalemic hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:208-17.
- [3] Cherney DZ, Davids MR, Halperin ML. Acute hyponatremia and 'ecstasy': insights from a quantitative and integrative analysis. *QJM* 2002;95:475-83.
- [4] Konrad M, Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(1):249-60.