

Le Syndrome de Gitelman

Une des fonctions primordiales de nos reins est de maintenir constants les taux sanguins de sel, potassium, calcium et magnésium. Le sel est un élément essentiel pour maintenir notre état d'hydratation et notre pression artérielle. Les syndromes de Bartter et de Gitelman sont des maladies dans lesquelles les reins perdent des quantités anormalement élevées de sel et de potassium et à des degrés variables, d'eau, de calcium et de magnésium.

Chacun de nos reins comprend un million d'unités fonctionnelles, les néphrons, comprenant 2 parties : le glomérule et le tubule (Figure 1) ; le premier filtre le sang et le deuxième récupère vers le sang les éléments nécessaires pour l'organisme et élimine dans les urines la quantité d'eau et de sels minéraux apportés par l'alimentation et les déchets toxiques de notre métabolisme comme l'urée. A titre indicatif, nos reins filtrent quotidiennement 180 l de sang et 1 kg de sel, et n'éliminent chez un sujet sain qu'environ 6 à 10 g de sel (soit environ 1 % de la quantité filtrée) dans 1 à 2 l d'urines, selon son alimentation et ses apports de boisson. La quasi-totalité du sel filtré (99 %) est donc réabsorbé dans différents segments du tubule rénal grâce à des transporteurs de sel. La plupart d'entre eux peuvent être bloqués par les

diurétiques (médicaments utilisés dans l'insuffisance cardiaque ou l'hypertension pour faciliter l'élimination de l'eau et du sel). Ces transporteurs varient d'un bout à l'autre du tubule rénal, et sont « fabriqués par les cellules à partir d'un fragment de chromosome qui contient la « recette génétique » de ce transporteur, appelé gène. Une mutation est une anomalie qui perturbe la lecture du code génétique de ce gène. Les syndromes de Bartter et de Gitelman sont transmis selon le mode autosomique récessif, ce qui veut dire que les sujets malades ont reçu aussi bien de leur père que de leur mère une copie du gène muté et qu'à chaque nouvelle grossesse le risque d'avoir un enfant malade est de 1 sur 4. Les frères et sœurs ayant reçu une copie mutée et une copie normale ne sont pas malades, pas plus que les parents. De même, un individu malade ne peut transmettre la maladie que dans l'éventualité exceptionnelle que son conjoint transmette lui-même la maladie. La plupart des gènes impliqués dans les syndromes de Bartter et Gitelman ont été identifiés au cours des 15 dernières années.

Le Syndrome de Gitelman est dû à des mutations du gène du transporteur Na-Cl dans le tube contourné distal, qui est bloqué par les diurétiques thiazidiques (Esidrex®), ce pourquoi le syndrome de Gitelman simule la prise de ces diurétiques.

On estime que 1 personne sur 40 000 en Europe serait atteinte du syndrome de Gitelman. Dans cette forme peu sévère de la maladie, la perte de sel dans les urines, entraîne une baisse de tension. Notre organisme réagit en activant la fabrication d'hormones (système rénine-angiotensine-aldostérone) qui stimulent la rétention de sel dans la toute dernière partie du tubule rénal. Malheureusement, cet effet aboutit à un échange entre le sel et le potassium qui est à son tour éliminé en excès dans l'urine. Il existe également une excrétion d'acide augmentée, ce qui génère une alcalose (diminution du taux d'acidité du sang). Autre particularité du syndrome est la perte de magnésium dont témoigne la baisse du taux sanguin de magnésium. A l'inverse, le rein retient mieux le calcium ce qui améliore la minéralisation de l'os et diminue la quantité de calcium dans les urines.

Les critères diagnostiques d'un syndrome de Gitelman sont donc :

- une tension artérielle normale ou abaissée, des taux sanguins de potassium et de magnésium diminués,
- une diminution du taux d'acidité,
- une augmentation des taux sanguins de rénine et à un moindre degré de l'aldostérone,
- une élimination de sel, potas-

DR. ROSA VARGAS-POUSSOU, DR. ANNE BLANCHARD

Département de Génétique et Centre d'Investigations Cliniques, AP-HP Hôpital Européen Georges Pompidou. Centre de Référence des Maladies Rénales Hérititaires de l'Enfant et de l'Adulte (MARHEA)

sium, chlore, magnésium comparables à celle observée chez un sujet sain, ce qui montre que ce ne sont pas l'alimentation ou les intestins qui sont en cause, mais bien les reins, et

- une baisse de la quantité de calcium dans l'urine (hypocalciurie). Il est important de noter qu'il existe une certaine variabilité dans le degré de ces manifestations, un taux sanguin de magnésium et/ou une calciurie normaux n'excluant pas le diagnostic.

Dans plus de 50 % de cas, la maladie est découverte de façon fortuite, prise de sang pour une autre raison qui permet de mesurer le taux de potassium, chez l'adolescent ou l'adulte jeune et plus rarement chez l'enfant. Néanmoins l'interrogatoire détaillé peut mettre en évidence une fatigue, des crampes et un goût accru pour le sel. Les symptômes les plus fréquents sont liés à l'hypokaliémie et à l'hypomagnésémie et comprennent : fatigue, faiblesse musculaire, crampes, crises de tétanie (contractions involon-

taires des muscles) et troubles du rythme cardiaque. Les patients adultes peuvent présenter également des douleurs et inflammation articulaires liées à la formation de dépôt de cristaux dans le cartilage des articulations (chondrocalcinose). Ces symptômes sont très variables d'un individu à un autre, même à l'intérieur d'une même famille et ne sont pas toujours liés au degré d'hypokaliémie et hypomagnésémie.

Devant une suspicion de syndrome de Gitelman, une prise de sang permet de confirmer les anomalies biologiques mentionnées ci-dessus, mais le diagnostic définitif est donné par la détection de mutations dans le gène de transporteur Na-Cl ou SLC12A3. Ce test nécessite une simple prise de sang.

Les transporteurs de sel défectueux dans le syndrome de Bartter sont localisés dans un autre segment du tubule qui s'appelle anse d'Henle (Figure 1). Ce segment participe proportionnellement plus à la récupération du sel, cela explique pourquoi

le syndrome de Bartter est plus sévère et se manifeste dès l'enfance. Quelquefois il est difficile de différencier avec les examens de laboratoire un syndrome de Gitelman d'un syndrome de Bartter et seulement la recherche de mutations dans les différents transporteurs permette de définir le diagnostic.

À l'heure actuelle, il est impossible de récupérer la fonction du transporteur, c'est pour cela que le traitement est celui de l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie et comprend : les suppléments en potassium et magnésium, les diurétiques qui empêchent le rein d'échanger du sel contre du potassium (Amiloride®, Aldactone®, Inspra®). Par ailleurs il est toujours important de recommander aux patients de manger salé. Comme l'hypokaliémie constitue un risque pour les troubles du rythme cardiaque, il est important que les patients signalent leur maladie car les médicaments susceptibles d'entraîner des troubles du rythme doivent être évités. •

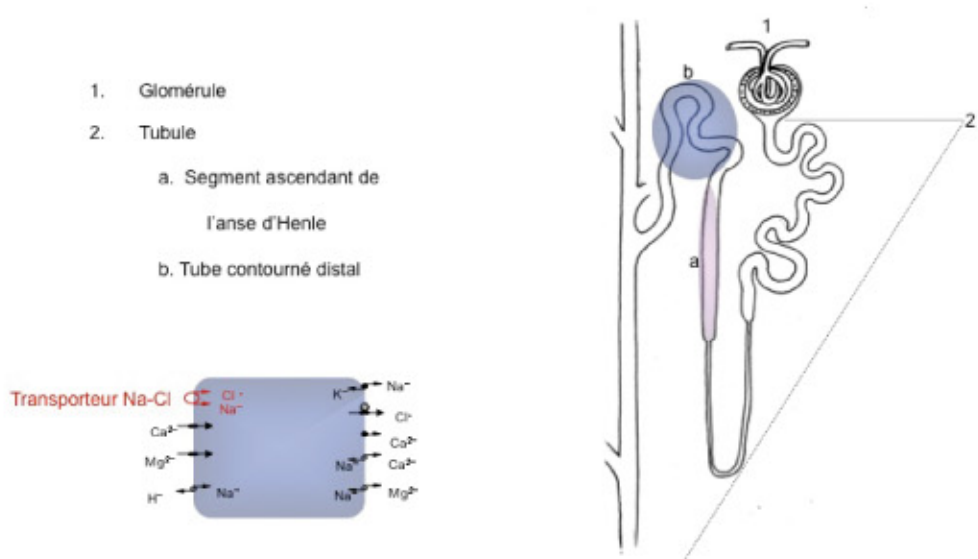


Figure. 1 Schéma du néphron montrant ses 2 parties : le glomérule et le tubule. Les segments dont la récupération du sel est altérée 1 dans le syndrome de Bartter et Gitelman sont indiqués par des lettres. En bas à gauche schéma d'une cellule du tube contourné distal montrant en rouge le transporteur Na-Cl défectueux dans le syndrome de Gitelman