

Hypokaliémies génétiques

Thierry Hannedouche

Service de Néphrologie
CHU Strasbourg

1

TH-Hypok-CUEN 12-12-05

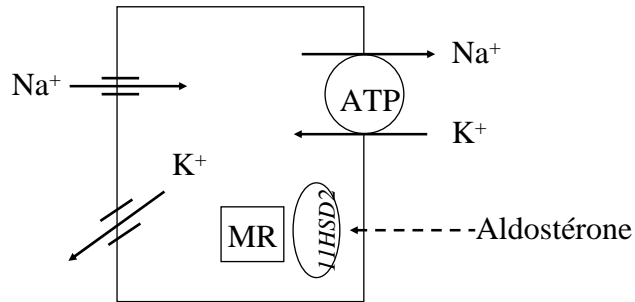
2

TH-Hypok-CUEN 12-12-05

C. principale TCC

Lumière

Sang



Electronégativité
luminale

- Hyper@ minéralocorticoïde
- Apport luminal de Na⁺ au TCC
- Réabsorption de Na⁺

3

TH-Hypok-CUEN 12-12-05

Diagnostic différentiel d'une alcalose métabolique hypokaliémique avec pression artérielle normale

- **Vomissements induits**
- **Abus / intoxication par les diurétiques**
- **Syndromes de Bartter / Gitelman**

4

TH-Hypok-CUEN 12-12-05

Génétique du Syndrome de Gitelman

- **Transmission :** Autosomale récessive
- **Chromosome :** 16 q 13
- **Gène :** SLC 12 A 3
- **cDNA :** NCCT, TSC
- **Fonction :** Cotransporteur NaCl
- **Mutation :** Inactivatrice

5

TH-Hypok-CUEN 12-12-05

Physiopathologie du Sd de Gitelman

- **mutation inactivatrice de NCCT**
- **perte du transport vectoriel de Na⁺ dans le TCD**
- **perte de NaCl**
 - **hypovolémie modérée avec @ du SRA**
 - **alcalose hypokaliémique**
- **augmentation de la réabsorption transcellulaire du Ca⁺⁺**
 - **hypocalciurie, pas de néphrocalcinose**
- **diminution de la réabsorption de Mg⁺⁺**
 - **déplétion cellulaire en K ?**

6

TH-Hypok-CUEN 12-12-05

Sd Bartter vs. Sd Gitelman

	<u>Gitelman</u>	<u>Bartter</u>
Présentation	adolescence	néonatale
Signes	neuromusculaires (tétanie) souvent asymptom.	Polyhydramnios Polyurie, polydipsie DEC sévère Retard croissance
Uosm	nl	< 300
Rénine/Aldo	nl	augmenté
Magnésémie	toujours basse	souvent nl, 1/3 bas
Calciurie	basse	élevée
Néphrocalcinose	0 % ~ Abus thiazide	88 - 93 % ~ Abus furosemide

7

TH-Hypok-CUEN 12-12-05

Physiopathologie du Sd de Bartter

- mutation sur NKCC2, ROMK, CICNKB
- perte du transport vectoriel de Na⁺ dans le TAL
- perte de NaCl
 - hypovolémie sévère avec @ du SRA
 - alcalose hypokaliémique
- diminution de la réabsorption paracellulaire du Ca⁺⁺ (couplée à l'activité de NKCC2)
 - hypercalciurie, néphrocalcinose
- absence d'hypermagnésurie-hypomagnésémie ?

8

TH-Hypok-CUEN 12-12-05

Syndrome de Liddle

- hypertension, compliquée
- hypokaliémie, alcalose métabolique
- contexte familial (autosomal dominant)
- présentation précoce
- pénétrance variable (HTA et/ou HypoKm inconstantes)
- évolution possible vers IRT
- expansion volémique
- rénine effondrée, aldostérone effondrée et peu stimulable
- spironolactone (adrénalectomie) inefficace
- amiloride 10-30 mg/j efficace (ou triamtérène)
- correction de l'ensemble des anomalies par la transplantation rénale

9

TH-Hypok-CUEN 12-12-05

Physiopathologie du Liddle

- mutation (délétion ou missense) sur la séquence COOH terminale intracellulaire de β ENaC ou γ ENaC
- @ constitutionnelle du canal sodium
- augmentation réabsorption sodée
- expansion volémique
 - HTA,
 - suppression SRA, atrophie AJG,
- augmentation électronégativité luminale
 - augmentation kaliurèse

10

TH-Hypok-CUEN 12-12-05

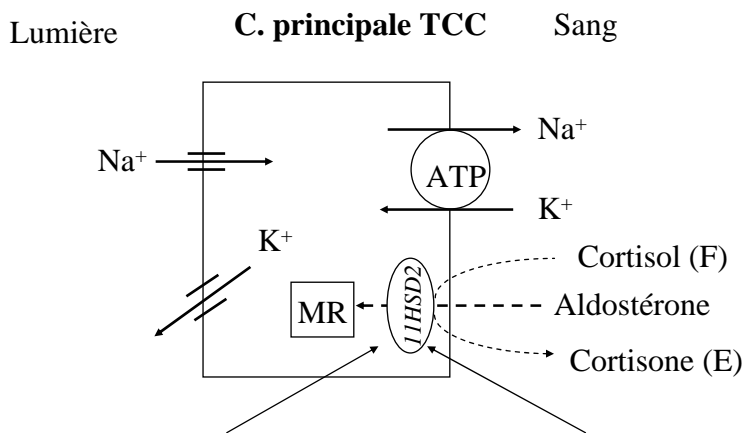
Syndrome d'excès apparent en minéralocorticoïdes (AME-1)

- HTA juvénile, sévère, compliquée (AVC)
- Alcalose métabolique, hypokaliémie (rhabdomyolyse)
- Retard de croissance (intra-utérin et post-natal)
- Transmission : autosomale récessive
- Rénine, aldostérone et tous les MC connus : effondrés
- Métabolites urinaires de la cortisone effondrés
 - rapport (THF + alloTHF) / THE urinaires augmenté
 - suggestif d'un déficit en 11-hydroxy-stéroïde-deshydrogénase

11

TH-Hypok-CUEN 12-12-05

Physiopathologie AME



- mutation inactivatrice

- acide glycyrrhétinique
- flavonoïdes (pamplemousse)
- furosemide

12

TH-Hypok-CUEN 12-12-05

Physiopathologie de l'AME

- **mutation du gène HSD11B2 (Chromosome 16q22) codant pour l'isoforme rénale de l'enzyme 11HSD2**
- **homozygote vrai (consanguinité, prévalence faible du gène)**
- **affecte l'activité enzymatique ou l'épissage pré-ARNm**
- **anomalie de l'in@ du cortisol dans le tube collecteur (et le placenta)**
 - **T1/2 cortisol augmentée : 120-190 min. (vs. 80 min.)**
 - **perte spécificité de l'aldostérone sur le MR : @ du MR par les GC à concentrations physiologiques**