

Veille bibliographique – Janvier 2018



Denis MORIN

1 - A novel hypokalemic-alkalotic salt-losing tubulopathy in patients with CLDN mutations.

Bongers MHF, Shelton LM, Milatz S, Verkaart S et al. J Am Soc Nephrol 2017 28 : 3118-3128

Dans cet article, les auteurs rapportent une nouvelle cause de tubulopathie avec perte de sel liée à des mutations de CLDN10 qui code pour la protéine Claudine-10.

Les claudines représentent le constituant principal des tight-junction et comprennent au moins 24 membres chez les mammifères. Les claudines interagissent entre elles et d'une cellule à l'autre formant des pores sélectifs paracellulaires.

La réabsorption paracellulaire du Ca et du Mg au niveau de la branche ascendante fine de l'anse de Henle (TAL) dépend de l'expression de la Claudin-16 et de la Claudin-19. Des mutations de CLDN16 et CLDN19 ont été rapportées dans des cas d'hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie. La Claudine-10 existe sous deux isoformes : Claudine -10a, présente au niveau du tubule proximal, et Claudine-10b, présente au niveau de TAL. La Claudine 10b est un des composants du réseau paracellulaire à ce niveau et intervient dans la perméabilité paracellulaire de cations : Ca, Mg et Na. La souris invalidée pour Cldn10 présente une augmentation de la réabsorption paracellulaire du Ca et du Mg et une diminution de la réabsorption paracellulaire du Na.

Les auteurs rapportent les cas de deux patients chez qui des mutations hétérozygotes composées de CLDN10 ont été mises en évidence.

Le phénotype des patients comprenait une alcalose hypokaliémique avec hypocalciurie, calcémie à la limite supérieure de la normale mais sans hypomagnésémie et avec hypomagnésurie ce qui n'était pas en faveur d'un syndrome de Gitelman. Le pouvoir de concentration des urines, mesuré par un test au dDAVP, était abaissé malgré une normalisation de la kaliémie sous traitement.

En conclusion, il s'agit très probablement d'une nouvelle cause de tubulopathie avec perte de Na caractérisée par une alcalose hypokaliémique avec hypocalciurie, hypomagnésurie et normomagnésémie et abaissement du pouvoir de concentration des urines.

Les mécanismes exacts de cette tubulopathie liée à des mutations de CLDN10 restent à préciser.

2 -. Gitelman syndrome : consensus an guidance from a Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference.

Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano D, Calo LA et al. Kidney Int 2017 ; 91:24-33

Cet article propose un consensus (KDIGO) concernant le Syndrome de Gitelman (GS) qui représente la tubulopathie héréditaire la plus fréquente avec une prévalence allant de 1 pour 10 000 à 1 pour 40 000. Il est lié à des mutations de SLC12A3 codant pour le co-transporteur Na-Cl sensible aux thiazides : NCC. Sa présentation clinique classique comprend : alcalose hypokaliémique, hypomagnésémie, hypocalciurie. Des formes de GS-like syndrome ont été rapportées chez des patients porteurs de mutations de CLCNKB, responsable du syndrome de Bartter « classique » ou type III.

Cette conférence aborde, de façon très pratique les points suivants :

A – Critères de diagnostic du GS et éléments allant contre le diagnostic de GS

B – Diagnostics différentiels.

Les principaux sont : certaines formes de syndrome de Bartter, certains cas de patients porteurs d'une mutation HNF1bêta, certaines mutations de KCNJ10/Kir4.1 (EAST Syndrome), l'abus de diurétiques ou de laxatifs, la mucoviscidose, la toxicité du cisplatine ou encore certaines pathologiques auto-immunes.

C – Les manifestations cliniques

Elles sont liées à la perte de Na, à l'hypokaliémie et à l'hypomagnésémie. Elles sont très variables d'un cas à l'autre. Les auteurs soulignent l'intérêt de réaliser un bilan biologique devant certaines manifestations qui ne semblent pas en rapport avec le GS : épilepsie, retard de croissance, retard pubertaire, signes neuromusculaires.

D – Les complications.

Chondrocalcinose, calcifications sclérochoroïdales, troubles du rythme, intolérance au glucose, protéinurie, CKD, douleurs abdominales, ...

E – Le diagnostic génétique :

Recherche de mutations bi-allelique de SLC12A3. Des panels sont maintenant utilisés incluant SLC12A3, CLCNK, HNF1bêta,...

F – Traitement :

Diète sodée ad libitum, diète riche en potassium et magnésium, apport de magnésium puis de potassium en visant une magnésémie de 0.6 mmol/l et une kaliémie de 3 mmol/l. Il existe un risque de mauvaise tolérance digestive de l'apport en magnésium et potassium - qui peut également poser des problèmes de remboursement.

Pour le potassium on donnera du KCl en débutant à la dose de plus de 40 mmol / jour (1 à 2 mmol/kg chez l'enfant). Il doit être pris non à jeun pour limiter les troubles digestifs.

Pour le magnésium, les sels organiques (aspartate, citrate, lactate) ont une meilleure biodisponibilité. On débutera à la dose de 300 mg/jour (5 mg/kg chez l'enfant)

Dans les cas difficiles à équilibrer on peut proposer le spironolactone ou l'eplerone, pour corriger l'hypokaliémie mais en connaissant le risque d'aggraver la fuite sodée. Quelques cas d'utilisation d'IEC et d'ARAI ont été rapportés. De même pour l'indométacine en connaissant sa toxicité digestive.

G – Les thérapeutiques à éviter du fait du risque d'aggraver l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie.

H- Le Suivi au long cours / Croissance staturale/ Education du patient / Grossesse / Risque anesthésique / Adaptation scolaire et au travail.

3 - Clinical and Genetic Spectrum of Bartter Syndrome Type 3.

Seys E, Andrini O, Keck M, Mansour-Hendili L et al. J Am Soc Nephrol 2017 ; 28: 2540–2552.

Le syndrome de Bartter (SB) de type 3 est secondaire à des mutations de CLCNKb qui code pour le canal chlore CIC-Kb. Il a été initialement décrit comme « Bartter classique », c'est à dire à révélation post-natale plus ou moins tardive mais sa grande hétérogénéité clinique a ensuite été démontrée.

Cette étude a été réalisée sur une cohorte de 115 patients porteurs de mutations CLCNKb avec pour objectif de mieux décrire l'hétérogénéité clinique du SB-3 et de rechercher des corrélations génotypes / phénotypes d'une part et d'analyser le suivi d'autre part. L'analyse fonctionnelle sur œufs de Xenops a été réalisée pour certaines mutations.

Les résultats montrent :

- Analyse de 115 patients appartenant à 111 familles porteurs de mutations de CLCNKb avec une notion de consanguinité dans 22 familles.
- La présentation initiale était :
 - Forme anténatale ou néonatale (ABS/NBS) dans 29.5% des cas dont 85% présentaient un hydramnios
 - Forme classique (CBS) dans 44.5% des cas
 - Forme Gitelman-like (GLS) dans 26% des cas
- 60 mutations différentes ont été trouvées : 55% missense, 13% frameshift, 12% nonsense, 10% large deletions et 10% splice-site mutations
- Les taux de natrémie et chlorémie sont plus basses dans les formes classiques et néonatale/anténatales que dans les formes Gitelman-like. Inversement les taux de rénine et de magnésium sont plus élevés.

- Il n'y a pas de différence de phénotypes entre les patients homozygotes et doubles hétérozygotes
- Les données du suivi moyen de 8 ans réalisé chez 77 patients montrent, en termes d'effets secondaires, une prédominance de troubles digestifs. 82% des patients ont une croissance staturale satisfaisante.
- On note un retard de développement chez 8/77 patients, 214 cas de néphrocalcinose ou néphrolithiase, et une IRC chez 19/77 patients.

Discussion :

Cette étude confirme l'hétérogénéité phénotypique du SB-3. En termes de corrélation phénotype/génotype, les larges délétions et les mutations à expression sévère étaient présentes dans tous les groupes de présentation cliniques mais plus fréquentes dans les cas de ABS/NBS et CBS. Le type de mutation (perte partielle ou complète de fonction) semble donc influencer le phénotype.

Cependant, il y a des cas de GLS avec mutations « sévères » suggérant donc que le phénotype n'est pas lié uniquement au génotype CLCKb. Cette variabilité phénotypique pourrait être liée à des phénomènes de compensation par d'autres systèmes de transports de Cl au niveau du tubule rénal.

Les données biologiques confirment une hypochlorémie plus marquée dans le BS-3

Les données concernant le suivi, bien que rétrospectives, montrent une bonne influence du traitement sur le rattrapage statural. L'IRC est assez fréquente (19/88) dont 7 avec protéinurie. Six ont évolué vers l'IRT vers l'âge de 25 ans, avec des lésions tardives de FSGS chez ceux qui ont été biopsiés. Le rôle de la stimulation du SRA par la déplétion sodée est possible. La question de l'effet d'un diagnostic précoce et d'un traitement adapté sur le risque d'évolution vers l'IRC est posée.

4 - Salt-Losing Tubulopathies in Children : What's New, What's Controversial ?

Kleta R, Bockenhauer D. J Am Soc Nephrol 2017 ; 29 :2018

Il s'agit d'une revue complète et actualisée qui aborde les différentes tubulopathies avec perte de Na avec un développement plus important sur le syndrome de Bartter et le syndrome de Gitelman. Sont abordés les aspects physiopathologiques, génétiques, thérapeutiques.

Est abordée également la question de la validité de la classification des Syndromes de Bartter étant donné la très grande variabilité phénotypique existante au des différentes entités actuellement reconnues (cf BS-3) : faut-il une classification basée sur le génotype ? Sur le phénotype ?

La question des traitements est longuement débattue : intérêts et risques des diurétiques épargneurs de potassium, des IEC/ ARA2, de l'indométacine. La question de la physiopathologie de l'IRC observée dans certaines séries dans 25% des cas de SB est abordée : rôle délétère ou protecteur de l'indométacine ?

