

# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome de Gitelman**

Argumentaire

**Centres de Référence MARHEA**

**Sous l'égide de la filière ORKiD**

**Novembre 2022**

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence MARHEA. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Syndrome de Gitelman.  
Le PNDS est téléchargeable sur le site de la Filière ORKiD  
[www.filiereorkid.com](http://www.filiereorkid.com)

## Sommaire

Liste des abréviations .....	4
Préambule .....	6
Argumentaire et références bibliographiques.....	7
Annexe. Recherche documentaire et sélection des articles.....	80
Annexe 2. Liste des participants .....	81
Références bibliographiques.....	82

## Liste des abréviations

AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARN	Acide Ribonucléique
ATPase	Adénosine TriPhosphatases
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DFGe	Débit de filtration glomérulaire estimé
ECG	Electrocardiogramme
FE Na	Fraction Excrétée de sodium
ETP	Éducation Thérapeutique du Patient
GH	Growth Hormone (hormone de croissance)
GTTK	Gradient TransTubulaire de potassium
HAS	Haute Autorité de Santé
HCl	Acide chlorhydrique
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
IMC	Indice de Masse Corporelle
K	Potassium
KP	Potassium plasmatique
KU	Potassium urinaire
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
Mg	Magnésium
Na	Sodium
NaCl	Chlorure de Sodium

## PNDS Syndrome de Gitelman

NCC	Na <sup>+</sup> -Cl <sup>-</sup> cotransporteur - Sodium-chlore cotransporteur
ORL	Oto-Rhino-Laryngologiste
OsmoP	Osmolarité plasmatique
OsmoU	Osmolarité urinaire
PA	Pression artérielle
Pcréat	Créatinine plasmatique
P Na	Sodium plasmatique
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SB	Syndrome de Bartter
SG	Syndrome de Gitelman
SA	Semaines d'aménorrhée
TCD	Tube Contourné Distal
TDM	TomoDensitoMétrie
Ucréat	Créatinine urinaire

## Préambule

Le PNDS sur le Syndrome de Gitelman a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

## Argumentaire et références bibliographiques

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Blanchard A., 2017, {9}, international	Rapport d'une conférence d'expert internationale sur le syndrome de Gitelman : état des connaissances sur le diagnostic, le suivi et le traitement.	Non	Non	Non	Non	<p><u>Caractéristiques cliniques et diagnostic :</u> Principaux signes : appétence pour le sel, faiblesse musculaire, fatigue, crampe tétanie</p> <p><u>Critères pour suspicion diagnostique :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hypokaliémie chronique (&lt; 3,5 mmol/L) avec perte rénale de potassium (ratio potassium/créatinine urinaire &gt; 2 mmol/mmol)</li> <li>- Alcalose métabolique</li> <li>- Hypomagnésémie &lt; 0,7 mmol/L avec fuite urinaire de magnésium (excrétion fractionnelle de Mg<sup>2+</sup> &gt; 4%)</li> <li>- Hypocalciurie (ratio calcium/créatinine &lt; 0,2 mmol/mmol)</li> <li>- Rénine élevée (activité ou dosage plasmatique)</li> </ul>

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
						<p>- Fraction excrétée du chlore &gt; 0,5%</p> <p>- Pression artérielle normale ou basse</p> <p>- Échographie rénale normale, sans néphrocalcinose</p> <p>Urines de 24h non exigées pour établir le diagnostic</p> <p><u>Critère pour établir le diagnostic :</u>                      Identification d'une mutation biallélique inactivatrice du gène SLC12A3</p> <p><u>Diagnostic différentiel :</u></p> <p>- Syndrome de Bartter : survient plus tôt (&lt;3 ans), retard de croissance, polyurie, et absence d'hypomagnésémie. Parfois cliniquement indiscernable d'un Gitelman.</p> <p>- Mutation d'HNF1b peut mimer les anomalies électrolytiques (hypomagnésémie), mais diabète précoce, transmission dominante, CAKUT</p> <p>- EAST syndrome (mutation KCNJ10) : troubles électrolytiques mais</p>



Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
						<p>manifestations extra-rénales importantes (épilepsie, ataxie, surdité)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Usage de laxatifs/diurétiques</li> </ul> <p><u>Bilan des manifestations cliniques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chondrocalcinose (radiographie en cas de suspicion)</li> <li>- Calcifications scléro-choroïdiennes (examen ophtalmologique)</li> <li>- Retard de croissance ou pubertaire</li> <li>- Petite taille</li> <li>- Rhabdomyolyse hypokaliémique</li> <li>- Allongement du QT (50% des patients) : ECG. Si plaintes (tachycardie, palpitation, syncope) proposer bilan cardiologique complet (épreuve d'effort, holter-ECG)</li> <li>- IRC : favorisée par hypokaliémie chronique avec néphrite tubulo-interstitielle</li> </ul> <p><u>Diagnostic génétique :</u> Proposé à tous les patients</p>

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
						<p>suspects de syndrome de Gitelman</p> <p>NGS panel recommandé pour autres gènes relevant notamment : SLC12A3, CLCNKB et HNF1b</p> <p>Si séquençage Sanger est le seul disponible, le testing séquentiel des 3 gènes doit être fait et si nécessaire complété par un test multiplex liaison-dépendant d'amplification.</p> <p>Conseil génétique à proposer au patient et aux parents.</p> <p>Diagnostic pré-natal et pré-implantatoire peuvent être proposés en cas de présence de 2 mutations pathologiques de SLC12A3 (rarement demandé)</p> <p><u>Traitement</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apports importants de NaCl (suivre appétence)</li> <li>- Supplémentation au long cours en potassium (KCl, 40 mmol/jour ou 1-2 mmol/L/kg chez l'enfant en introduction) et magnésium (préférer sels organiques, citrate, aspartate ou lactate ou chlorure de magnésium, 300 mg/jour de Mg<sup>2+</sup> élément ou 5 mg/kg chez</li> </ul>

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
						<p>l'enfant. A diviser en plusieurs prises, au moment des repas) adaptée au phénotype. Cible potassium &gt; 3 mmol/L et magnésium &gt; 0,6 mmol/L. Effets secondaires digestifs de la supplémentation, balance bénéfice-risque à prendre en compte.</p> <p>- Si persistance des troubles sous supplémentation, possibilité d'utiliser diurétiques épargneurs de potassium, bloqueurs du SRAA ou AINS type indométacine. Prudence quant au risque d'hypotension avec augmentation de perte de sel avec les diurétiques</p> <p><u>Suivi :</u>            Suivi annuel conseillé.            Éducation aux symptômes et aux effets secondaires des traitements. Transition pédiatrie-adulte importante.            Grossesse : aggravation hypokaliémie et hypomagnésémie, surveillance rapprochée, augmenter les suppléments.            Surveillance rapprochée de la</p>

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
						croissance chez l'enfant. Port d'une carte, éducation de l'entourage. Accommodation du temps scolaire et travail en cas de fatigue.
Francini F., 2021, {29}, Italie	Établir une approche diététique pour la prise en charge des syndromes de Bartter et Gitelman. Donner des consignes diététiques pour augmenter l'apport en sodium, potassium et magnésium chez les patients atteints de syndrome de Bartter et de Gitelman	Non	Non	Non	Patients atteints de syndrome de Bartter/Gitelman	<p><b>Contexte :</b> alors que le traitement basé sur la supplémentation en potassium, sodium et magnésium chez les patients atteints de SG est largement établi, les recommandations concernant l'approche alimentaire restent encore génériques.</p> <p><b>1. Approche diététique pour compenser la perte de sel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-régime salé ad libitum</li> <li>-minimum 5-10 mmol/kg/j repartis en plusieurs doses</li> <li>-chez les nouveau-nés/nourrissons, souvent nécessité de mettre une sonde nasogastrique/gastrostomie pour permettre une supplémentation continue</li> <li>-chez les grands enfants : il est préférable d'ajouter du sel aux aliments compte tenu que la plupart des aliments salés</li> </ul>

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
						<p>disponibles sur le marché sont fortement transformés par l'industrie alimentaire</p> <p><b>2. Approche diététique pour compenser la perte de potassium</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-consommer des aliments riches en potassium : fruits, légumes, viande, volaille, poissons</li> <li>-faire cuire les légumes à la vapeur au lieu de les faire bouillir</li> <li>-éviter la consommation 'chronique' de certains aliments riches en potassium contenant de grandes quantités de glucides ou de lipides (chocolat, cacahuètes, jus de fruits, etc)</li> <li>-prioriser la supplémentation potassique sous forme de KCl (le chlorure est le principal anion perdu dans les urines des patients)</li> <li>-pour minimiser les effets indésirables de la supplémentation potassique (manifestations digestives) : administration après les repas, utiliser des molécules à libération prolongée, plusieurs prises par jour ; débuter à 1-2</li> </ul>

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
						<p>mmol/kg/j</p> <p><b>3. Approche diététique pour compenser la perte de magnésium</b></p> <p>-consommer des aliments riches en magnésium : légumes, noix, bananes, céréales intégrales, poissons, chocolat noir</p> <p>-supplémentation en magnésium : prioriser l'utilisation des sels organiques (aspartate, citrate, fumarate, gluconate, lactate) qui ont une biodisponibilité supérieure aux sels inorganiques ; administrer après les repas ; plusieurs prises par jour ; débiter à 0,2 mmol/kg/j</p> <p>-pour améliorer la biodisponibilité : liposomes, dont le magnésium Sucrosomial</p> <p>-éviter les IPP (altération de l'absorption intestinale du magnésium)</p> <p><b>4. Éviter les aliments qui augmentent l'élimination de potassium et de magnésium</b></p> <p>-régilisse (hypokaliémie)</p> <p>-boissons alcoolisées (hypokaliémie, hypomagnésémie)</p>

<b>Tableau 1. Recommandations de bonne pratique</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*</b>	<b>Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)</b>	<b>Recueil de l'avis des patients (non, oui)</b>	<b>Populations et techniques (ou produits) étudiées</b>	<b>Résultats (avec grade des recommandations si disponible)</b>
						-jus de fruits, lait d'amande, eaux pétillantes (alcalins, majoration hypokaliémie)

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Knoers NVAM., 2008, {37}, Pays-Bas	Revue générale pour Orphanet sur le syndrome de Gitelman	non	Non	non	non	<p>Tubulopathie génétique de transmission autosomique récessive avec hypomagnésémie, hypocalciurie et hyperaldostéronisme secondaire responsable d'une hypokaliémie et d'une alcalose métabolique. Prévalence estimée à 25/million chez les caucasiens.</p> <p>Description clinique : faiblesse musculaire, tétanie, paresthésie, fatigue. Croissance en général normale chez l'enfant.</p> <p>QT allongé chez environ 50% des patients à l'ECG mais sans conséquence clinique (arythmie) dans l'immense majorité des cas.</p> <p>Génétique : mutations de SLC12A3 (140 mutations identifiées)</p> <p>Phénotype inter et intra-familial très variable. Pas de corrélation génotype-phénotype</p> <p>Une minorité de patients ont une mutation de CLCNKB, également présente dans les</p>



Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>syndromes de Bartter, à rechercher devant un phénotype Gitelman en l'absence de mutation de SLC12A3</p> <p>Traitement : la plupart des patients asymptomatiques ne sont pas traités et suivis 1-2 fois par an. Importance de rechercher les symptômes d'hypokaliémie et hypomagnésémie aux consultations (fatigue, faiblesse musculaire, crampes..)</p> <p>Normaliser la magnésémie est difficile, fortes doses de magnésium donnent la diarrhée. Le chlorure de magnésium a une meilleure bio-disponibilité que le lactate ou l'oxyde de magnésium. Supplémentation recommandée par chlorure de magnésium entre 3 et 5 mg/kg/jour répartie en 3-4 prises. Si hypokaliémie symptomatique malgré le magnésium, anti-aldostérone ou bloqueurs de ENaC peuvent être utilisés. Association amiloride 5-10mg/1,73m<sup>2</sup>/jour + chlorure de potassium (1 à 3 g/jour) conseillée.</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						Bilan cardiaque à la recherche de facteurs de risque de troubles du rythme recommandé. Régime riche en sel et en potassium. Pronostic excellent, insuffisance rénale chronique rarissime
Riveira-Munoz E., 2007, {56}, Belgique	Revue des mécanismes moléculaires du syndrome de Gitelman pour discuter des phénotypes variables de la pathologie	Non	Non	Non	Non adapté	Gène SLC12A3 situé sur le bras long du chromosome 16, codant pour le co-transporteur Na-Cl, exprimé sur la membrane apicale des cellules du tube contourné distal. Transmission autosomique récessive du syndrome de Gitelman, majorité des individus sont hétérozygotes composites. Prévalence d'environ 1% dans les populations européennes. Plus de 100 mutations identifiées, majorité de mutation faux-sens. Environ 40% des patients n'auront qu'une mutation identifiée. Incapacité à identifier la 2eme mutation chez ces patients. Possible mutation introniques non explorées ou large réarrangements impliquants plusieurs exons qui échappent aux techniques de détection. Possible rôle de l'épigénétique ou

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*</b>	<b>Critères de sélection des études</b>	<b>Populations et techniques (ou produits) étudiées</b>	<b>Critères d'évaluation</b>	<b>Résultats et signification</b>
						<p>polymorphisme interférant avec la fonction. Enfin, mutations possible de CLCNKB avec phénotype Gitelman. Phénotype hétérogène, patients asymptomatiques à une gêne considérable dans la qualité de vie globale. Variabilité phénotypique au sein des familles portant la même mutation, possiblement par rôle du sexe (hommes plus atteints que les femmes). Influence des œstrogènes sur le tube contourné distal possible. Variabilité interfamiliales liées au type de mutation. Études de l'impact fonctionnel des mutations sur <i>Xenopus</i> oocytes résultant en 3 groupes de mutations fonctionnelles ou non, en fonction du statut de glycosylation de la protéine. Mystères sur les variabilités phénotypiques entre mutations différentes ou même mutation. Rôle du sexe, mécanismes de compensation et facteur environnementaux. Rôle du type de mutation rendant la protéine plus ou moins fonctionnelle</p>

\* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
Zhang L., 2020, {67}, Chine	Étudier le phénotype des patients porteurs d'un syndrome de Gitelman et notamment l'évolution des grossesses chez les femmes	Étude de cohorte rétrospective	Patients porteurs d'un syndrome de Gitelman recrutés via le registre national de maladies rare chinois (101 patients, recrutés entre 2009 et 2018)	Non adapté	Non adapté	<p>101 patients inclus dont 42% de femmes. 3 symptômes principaux : faiblesse musculaire (69%), fatigue (58%) et palpitation (51,5%). 70 mutations de SLC12A3 identifiées dont 56 mutations faux sens. 48 patients étaient hétérozygotes composites et 12 patients homozygotes. Pas de corrélation génotype-phénotype mise en évidence.</p> <p>Grossesse : 18 grossesses chez 14 femmes avant le diagnostic, sans événement. 12 femmes ont accouché avec un diagnostic déjà connu. Grossesses sans complications. 13/14 naissances à terme ou proches du terme. Diminution de la kaliémie et de la magnésémie au premier trimestre puis table durant la grossesse avec augmentation de la</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						supplémentation. Retour aux valeurs antérieures après l'accouchement
de Arriba G., 2008, {21}, Espagne	Rapport de cas d'une patiente Gitelman atteinte d'une hypokaliémie et hypomagnésémie sévère durant sa grossesse	Case-report (1 cas)	1 patient	Non adapté	Non adapté	Femme de 36 ans, Gitelman découvert à 18 ans sur hypokaliémie, hypomagnésémie et faiblesse musculaire. Mutation de l'exon 15 de SLC12A3. Supplémentation au long cours potassium, magnésium et spironolactone Au premier trimestre : hypokaliémie à 2,5 mmol/L et Hypomagnésémie à 1,2 mg/dL. Majoration de la supplémentation orale. Arrêt de la spironolactone après identification du sexe mâle du fœtus à 17 SA, repris car hypokaliémie sévère à 25 SA. Oligoamnios à 35 SA, césarienne. Enfant normal sans troubles hydroélectrolytiques. Retour aux valeurs de K <sup>+</sup> et Mg <sup>2+</sup> et à la supplémentation antérieure après l'accouchement

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de Jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
McCarthy FP., 2010, {47}, Irlande	Description de cas d'une grossesse chez une patiente Gitelman et revue de la littérature	Case-report	1 patiente Gitelman	Non adapté	Non adapté	2eme grossesse chez une patiente Gitelman connue. Diagnostic génétique non fait. Supplémentation en potassium (48 mmol/J), magnésium (40mmol/J), amiloride (15 mg/jour). Avant la grossesse, perfusion de sérum salé régulières, entre 4 et 6L ne NaCl 0,9% sur l'année. Malgré supplémentation orale bien suivie, nécessité de 39 admissions durant la grossesse pour supplémentation IV en réponse à une hypotension et fatigue persistante. Aggravation peu sévère de l'hypokaliémie et hypomagnésémie. Dose cumulée de 47 litres de sérum NaCl 0,9% durant la grossesse et 47 doses de 20 mmol de K+ et 46 doses de 80 mmol de magnésium. Oligoamnios en fin de grossesse, césarienne et enfant fille de 2940 g en bonne santé
Huang K., 2019, {35}, Chine	Description de 3 cas de syndrome de Gitelman associés à un déficit de	Case report	3 patients pédiatriques	Non adapté	Non adapté	Cas 1 : garçon de 6 ans, diagnostic sur hypokaliémie et faiblesse musculaire.

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
	l'hormone de croissance					<p>Mutation hétérozygote composite SLC12A3. Supplémentation orale en KCL, MgO et spironolactone. Correction des troubles métaboliques. Augmentation de la croissance passant à 4,2 cm/an contre 3,2 cm/an, restant toutefois anormale. Taille 108 cm (-2,78 DS) et poids 18,7 kg (-1,58 DS). GH et IGF-1 inférieurs à la normale. Traitement par hormone de croissance recombinante : croissance de 10,6 cm sur 1 an.</p> <p>Cas 2 : Fille de 9 ans. Adressée pour retard de croissance. Taille 120 cm (-2,27 DS) et poids 19,5 kg (-2,26 DS). Hypokaliémie, alcalose et hypomagnésémie. Mutation hétérozygote composite de SLC12A3/ Supplémentation en MgO, KCL et spironolactone. Taux de croissance après supplémentation à 3,6 cm/an. Déficit en hormone de croissance confirmé.</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						<p>Traitement par hormone recombinante permettant de gagner 3,2 cm sur les 3 premiers mois.</p> <p>Cas 3 : Garçon de 4 ans. Taille 97 cm (-2,57 DS) et poids 19,5 (-2,26 DS). Hypokaliémie et hypotension. Supplémentation en magnésium et potassium. Mutation hétérozygote composite de SLC12A3. Taux de croissance à 3,6 cm/an à la prise en charge. Taux d'hormone de croissance inférieur à la normale. Traitement par hormone de croissance recombinante : gain de 2,8 cm sur les 3 premiers mois.</p>
Ko, CW. 1999, {38}, Corée du Sud	Rapport de cas d'un patient syndrome de Gitelman avec retard de croissance.	Case-report	1 patient pédiatrique	Non adapté	Non adapté	<p>Garçon de 9 ans adressé pour hypokaliémie. Retard de croissance avec poids à 21 kg (-3,31 DS) et taille à 118 cm (-2,35 DS). Diagnostic de Gitelman syndromique sur la clinique. Pas de diagnostic moléculaire. Confirmation d'un déficit en hormone de</p>



Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						croissance. Mise en place d'un traitement par hormone recombinante de croissance, supplémentation en potassium et magnésium pendant 6 mois puis supplémentation en potassium seule. Avant traitement, croissance à 3,8 cm/an. Durant les 6 premiers mois, croissance à 12 cm/an. Après arrêt hormone de croissance, croissance à 3,6 cm/an.
Bettinelli, A. 2002, {7}, Italie	Evaluation du segment QT de l'électrocardiogramme de patients porteurs d'un syndrome de Gitelman	Etude rétrospective	27 patients porteurs de syndrome de Gitelman issus de 22 familles.	Pas de traitement pendant 1 mois avant l'inclusion dans l'étude. Examen clinique. Bilan sanguin et urinaire de 24 heures. Électrocardiogramme lus par 2 cardiologues expérimentés	Intervalle QTc sur la dérivation DII de l'électrocardiogramme	Hypokaliémie, alcalose métabolique, retrouvée chez les 27 patients. Pas de sous-décalage du segment T ni aplatissement des ondes T, pas d'onde U retrouvés. QT mesuré sur la dérivation DII 542 à 647ms soit une médiane à 580 msec. Le QT corrigé (QTc) avec la fréquence cardiaque allait de 391 à 504 ms. QTc normal (391 à 433 ms) chez 16 patients et allongé chez 11 patients. Le QT a été surveillé plusieurs mois chez 7 patients avec allongement. L'anomalie

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						persistait chez tous les patients avec QTC > 440 ms. Pas de différence sur le sexe, la kaliémie et la pression artérielle entre le groupe QTc allongé et normal. Les patients avec QTc allongés étaient significativement plus jeunes, plus petits, de poids plus faible. Ils avaient une natrémie et chlorémie légèrement plus basse et une bicarbonatémie plus élevée. Au total, anomalie fréquente, risque à considérer de trouble du rythme ventriculaire
Vargas-Poussou R., {60}, 2011, France	Séquençage génétique de SLC12A3 dans une large cohorte de patients Gitelman. Recherche de large réarrangements génomique chez les patients qui ne sont ni homozygotes ni hétérozygotes composite afin rendre plus sensible le diagnostic génétique	Étude de cohorte avec large population Séquençage génomique	Cohorte de 448 patients français porteurs d'un syndrome de Gitelman	Séquençage direct de SLC12A3 pour tous les patients Recherche de large réarrangements génomique par MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) et QMPSF (quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragment)	Non adapté	Sur 448 patients, 315 (70%) ont les 2 allèles mutés, 79 homozygotes et 236 hétérozygotes composites. Un seul allèle muté chez 81 patients et absence de mutation chez 52 patients.  51 patients sur 81 hétérozygotes avec une seule mutation ont pu être analysés en recherche de large réarrangements par MLPA ou QMPSF. 24

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de Jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
						<p>étaient porteurs d'un grand réarrangement (47%). Mutations faux-sens les plus fréquentes (59%).</p> <p>Parmi les 52 patients sans mutations retrouvées, séquençage pour le gène CLC-NKB direct et par MLPA ou QMPF. 14 patients étaient porteurs de mutations.</p> <p>Malgré un séquençage direct efficace, une technique complémentaire peut être utile pour augmenter la sensibilité notamment chez les patients hétérozygotes avec une seule mutation détectée. Présence de mutation de CLCNKB chez 3% des patients et de grands réarrangements de SLC12A3 chez 8%.</p>
Bates CM., 1997, {5}, USA	Case-report d'un patient diagnostiqué d'une mucoviscidose devant un tableau d'alcalose et	Case-report (1 cas)	1 patient de 17 ans	Non adapté	Non adapté	Patient de 17 ans sans antécédents, fatigue et faiblesse musculaire. Découverte d'une alcalose métabolique, hypokaliémie,

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
	hypokaliémie					hypotension artérielle. Réhydratation mais alcalose et hypokaliémie persistante, prescription d'une supplémentation orale de KCL. Test à la sueur à deux reprises montrant un chlore > 60 mmol/L. Confirmation génétique d'une mucoviscidose avec génotype hétérozygote $\Delta F508/R117H$ . La mutation R117H explique le phénotype peu sévère. Excès de sueur et perte rénale de potassium expliquent alcalose et hypokaliémie. La mucoviscidose doit être évoquée comme diagnostic différentiel devant alcalose et hypokaliémie
Casatta L., 1997, {15}, Italie,	Case report de 2 patients porteurs d'une alcalose et hypokaliémie associée à une sialadénite chronique	Case report (2 cas)	1 femme de 66 ans et 1 femme de 39 ans	Non adapté	Non adapté	Patiente de 66 ans, diagnostic de gougerot-sjögren associé à un phénotype de syndrome de Barter. Crises de gouttes probables avec acide urique élevé. Refus des investigations. Prescription d'allopurinol, KCL et

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						<p>ranitidine. Devant arthralgie persistante, ajout colchicine et AINS (ibuprofène). 1 an plus tard, K<sup>+</sup> à 3,4 mmol/L.</p> <p>Femme de 39 ans, arthrites récurrentes résolutive sous AINS. Syndrome sec buccal et oculaire. Hyperuricémie ayant fait prescrire de l'allopurinol. Ponction d'une arthrite de genou : cristaux d'acide urique. Phénotype syndrome de Gitelman à la biologie. Sialadénite franche à la biopsie Chisholm 4. Corticothérapie, allopurinol et supplémentation potassique. A 2 ans, potassium normal, absence de rechute sous 5 mg de corticoïdes par semaine.</p> <p>Atteintes tubulaires la plus fréquente dans le gougerot : acidose tubulaire distale. Possible autres phénotypes.</p>

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de Jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
Riveira-Munoz E., 2007, {55}, Belgique	Rechercher une corrélation entre le type de mutation de SLC12A3 et le phénotype clinico-biologique dans le syndrome de Gitelman.	Étude d'une cohorte de 27 patients Gitelman. Investigation du spectre mutationnel de SLC12A3. Étude biochimique et structurale d'un panel de mutation faux-sens sur des cellules de <i>Xenopus Laevis</i>	27 patients issus de 23 familles non consanguines recrutés en Belgique	Séquençage de SLC12A3 Analyse des transcrits Corrélation génotype-phénotype	Non adapté	26 mutations retrouvées parmi les 27 patients dont 22 faux-sens. Identification de 8 variants inconnus. Aucun patient homozygote, 2 patients sans mutation retrouvée. Complément par MLPA chez les hétérozygotes avec 1 mutation (6 patients): pas de grand réarrangement retrouvé. Exons 12 et 15 les plus fréquemment mutés. Patients classés en atteinte phénotypique sévère (8 hommes, 1 femme) ou modérée (13 femmes, 3 hommes). Les patients avec phénotype sévère avaient un retard de croissance et pubertaire pour les adolescents. 1 arrêt cardiaque sur allongement du QT dans l'enfance. Corrélation génotype-phénotype : parmi les 9 patients de phénotype sévère, 6 avaient des mutations des sites d'épissage aboutissant à un transcrit NCC tronqué. Prévalence des mutations

<b>Tableau 3. Etudes cliniques</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de Jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
						des sites d'épissage plus élevée dans le groupe de phénotype sévère 6/9 vs 2/16 ; ( $p < 0,01$ ). La nature des mutations de SCL12A3 associée au genre masculin est un facteur déterminant quant à un phénotype sévère de Gitelman
Cruz DN., 2001, {20}, USA	Etudier une population Amish consanguine à partir d'un cas index de Gitelman	Etude d'une cohorte de 199 patients	Communauté Amish consanguine	Mesure de la pression artérielle Génotypage SCL12A3	Non adapté	2 mutations retrouvées dans la cohorte (faux sens avec substitution d'une base dans le codon 642 et délétion éliminant les exons 1 et 7). Sur les 199 membres de la communauté, 26 homozygotes ou hétérozygotes composites, 113 hétérozygotes et 60 phénotype sauvage. Parmi les 26 atteints, 14 hommes et 12 femmes. Aucun n'avait d'hypertension. PA moyenne de 109/68 mmHg pour les hommes et 113/66 mmHg pour les femmes. Effet fortement significatif du génotype sur la pression artérielle diastolique ( $p=0,002$ ), individus atteints ayant une PAD ajustée sur l'âge inférieure de 7 et 8,6

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						mmHg par rapport aux hétérozygotes et phénotypes sauvages. Pas de différence sur les paramètres biologiques et la pression artérielle entre hétérozygotes et phénotype sauvage. Concernant les enfants uniquement, les hétérozygotes (n=29) avaient une PAS plus basse que les enfants phénotype sauvage de 8,7 mmHg (n=11, p : 0,004). Enfants malades (n=2) avaient une PAD 12,9 mmHg plus basse que les enfants phénotype sauvage. Probable effet cumulé de la présence de gènes mutants chez l'enfant. Phénotype hétérozygote probablement impactant sur la PA et l'homéostasie du sodium
Berry, 2013, {6}, UK	Étudier la corrélation phénotype-génotype de patients Gitelman	Étude rétrospective d'une cohorte de patients Gitelman	36 patients Gitelman	Non adapté	Non adapté	36 patients issus de 35 familles. 21 hommes, 15 femmes, âge médian 39,5 ans. 2 allèles pathologiques chez tous les patients 78% faux-sens, 13% sites d'épissage, 7% insertions



Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						<p>ou délétions minimales. 92% de patients hétérozygotes composites, les autres homozygotes. Age médian des symptômes 29 ans. 6 ont eu une présentation dans l'enfance.</p> <p>16/36 patients ont eu un diagnostic d'HTA. Patients hypertendus étaient majoritairement des hommes, âge médians supérieur au groupe non-HTA (55 vs 36,5 ans). Mutations du groupe HTA majoritairement retrouvées en aval de l'exon 15. Les femmes avaient des besoins significativement plus élevés en K<sup>+</sup> mais pas en magnésium.</p> <p>Développement d'une HTA possible malgré la perte de sel. Probable rôle d'un hyperaldostérionisme secondaire chronique</p>
Bourcier T., 1999, {13}, France	Évaluer les calcifications scléro-choroïdales chez un patient Gitelman	Case-report	1 patient Gitelman	Non adapté	Non adapté	<p>Patient Gitelman de 58 ans. Chondrocalcinose bilatérale des genoux. Traitement par Amiloride et Magnésium. Visualisation de lésions rétinienne bilatérales, symétriques et irrégulières.</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						Scanner des orbites montrant un dépôt sclérochoroïdien compatible avec des dépôts calciques. Au total : calcifications sclérochoroïdiennes chez un patient Gitelman en lien avec l'hypomagnésémie chronique (inhibition des pyrophosphatases et diminution de la solubilité des cristaux de pyrophosphate)
von Vigier RO, 2010, {65}, Suisse	Description de 5 cas de rhabdomyolyses hypokaliémiques liées à des tubulopathies congénitales et revue de la littérature	Série de cas Revue de littérature	5 patients + 9 patients issus d'une revue de littérature	Non adapté	Non adapté	5 patients : 1 porteur d'un syndrome de Bartter anténatal (patient 1), 1 porteur d'acidose tubulaire distale (connus) (patients 2) ont présenté un épisode de rhabdomyolyse et hypokaliémie. 3 autres ont présenté rhabdomyolyse et hypokaliémie ou acidose tubulaire sans diagnostic de tubulopathie préalable. (Patient 3,4,5) Aucune insuffisance rénale à rapporter. Patient 3 diagnostic d'acidose tubulaire distale prouvé. Patient 4 et 5 syndrome de Gitelman sans preuve moléculaire.

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						<p>Revue de littérature : 9 patients porteurs d'une tubulopathie congénitale compliquée de rhabdomyolyse hypokaliémique entre 1983 et 2008. Avec les patients de la série, au total 14 patients. 7 acidoses tubulaires distales, 5 Gitelman, 1 Bartter classique et 1 Bartter anténatal. Pour 10 patients, diagnostic inconnu avant l'épisode de rhabdomyolyse. Pour 8 patients, 1 facteur déclenchant identifié (diarrhée, arrêt des traitements, infection...). Hypokaliémie sévère &lt; 2,1 mmol/L chez 10 patients. Correction rapide par apport de chlorure de potassium par voie orale pour les patients en acidose tubulaire, nécessité supplémentation IV chez les patients Gitelman et Bartter. Risque de rhabdomyolyse à prendre en compte chez ces patients. Parfois,</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						manifestation inaugurale de la tubulopathie.
Vigano C., 2012, {64}, Italie	Comparer l'excrétion rénale du phosphate chez des patients Gitelman versus sujets sains	Étude cas-témoin	1 groupe de patients Gitelman (12 patients) contre 1 groupe de sujets sains (12 témoins)	Maintient des médicaments pour les patients du groupe Gitelman. Pour tous les patients, 1 nuit de jeûne, charge en eau de 400 mL. Après 2 heures, recueil d'un échantillon urinaire et sanguin. DFG estimé par formule de Shwartz, calcul de l'excrétion fractionnelle du sodium, potassium, calcium, magnésium, phosphate, chlore. Calcul du taux de réabsorption du phosphate	Taux de réabsorption maximal du phosphate	Taille et poids inférieurs dans le groupe Gitelman. Pas de différence sur pression artérielle, fréquence cardiaque et développement pubertaire. Différence significative sur les anomalies liées au Gitelman (Kaliémie, chlorémie, excrétion fractionnelle du sodium et du calcium). Pas de différence sur bicarbonatémie. Phosphate plasmatique médian significativement inférieur chez les patients Gitelman (1,28 vs 1,61 mmol/L, $p < 0,001$ ) ainsi que la réabsorption tubulaire maximale (1,08 vs 1,41 mmol/L, $p < 0,001$ ). Pas de différence significative sur l'excrétion fractionnelle du phosphate (8,8 vs 11,4). Chez les patients Gitelman corrélation significative entre l'excrétion fractionnelle de potassium et chlore et celle du

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						phosphate. Possible rôle du FGF23 à explorer. Étude également à mener sur la réabsorption du phosphate chez les patients Bartter.
Tseng MH., 2012, {59}, Taiwan	Décrire le génotype et le phénotype d'une cohorte de patients taïwanais porteurs d'un syndrome de Gitelman avec mutation de SLC12A3	Étude de cohorte rétrospective	117 patients Taïwanais issus de 92 familles porteurs d'un syndrome de Gitelman SLC12A3 mutés	Non adapté	Non adapté	117 patients SLC12A3 avec syndrome de Gitelman inclus. 40 mutations différents de SLC12A3 identifiées. Majorité des patients hétérozygotes composites. Hypokaliémie ( $2,2 \pm 0,4$ mmol/L) chez tous les patients, alcalose métabolique et hyperaldostérionisme secondaire. Hypokaliémie plus profonde chez les hommes ( $2.0 \pm 0.3$ vs. $2.5 \pm 0.4$ mmol/liter, $P < 0.001$ ). 70% des patients décrivaient au moins 3 symptômes. Age au diagnostic inférieur chez les hommes ( $18 \pm 7$ vs. $23 \pm 9$ yr, $P < 0.05$ ). Hypokaliémie plus sévère chez les patients mutés dans l'intron 13 (IVS13-191C→T) ainsi que chez les patients homozygotes.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						Phénotype plus sévère. 7 hommes ont développé une IRC au stade 3 et 4 durant le suivi avec une néphrite tubulo-interstitielle chronique à la biopsie. 5 patients (4 hommes et 1 femme) ont développé un diabète de type 2. Prévalence de l'IRC et du diabète de type 2 supérieure par rapport à la population taïwanaise du même âge. (6.0 vs. 2.0%, $P < 0.04$ ; and 4.3 vs. 1.3%, $P < 0.01$ , respectivement)
Hanevold C., 2006, {33}, USA	Description d'un cas de néphropathie à C1q associée à un syndrome de Gitelman	Case-report	1 enfant américain	Non adapté	Non adapté	Diagnostic de syndrome de Gitelman à l'âge de 9 ans. Protéinurie à 0,3 g/24h. Introduction d'un traitement par spironolactone, chlorure de potassium et oxide de magnésium. 3 ans plus tard, protéinurie néphrotique, albumine 35 g/L et augmentation de la créatinine à 100 $\mu\text{mol/L}$ . Bilan immunologique normal. Biopsie rénale retrouvant 7 PAC / 40 glomérules et des lésions de hyalinose segmentaire et focale. Appareil juxtaglomérulaire

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						hypertrophié, FIAT 10-15%. Dépôts mésangiaux de C1q 2+. Corticoïdes et IEC ayant permis la régression de la protéinurie à 0,3-0,7 g/24h et stabilisation de la fonction rénale.
Demoulin N., 2014, {23}, Belgique	Description d'un cas de syndrome de Gitelman avec protéinurie. Discussion du rôle du co-transporteur sodium-chlore dans la dysfonction podocytaire	Case report	1 patient de 27 ans	Non adapté	Non adapté	Patient de 27 ans, diagnostic de syndrome de Gitelman (hypokaliémie, hypomagnésémie, alcalose métabolique, fonction rénale normale). Protéinurie sélective à 1,2 g/24h. Mutation homozygote dans l'exon 10 de SLC12A3 mise en évidence. Biopsie rénale au vu de la protéinurie, optique montrant une hypertrophie de l'appareil juxta-glomérulaire et une discrète expansion mésangiale. Pas de FIAT. Immunofluorescence négative. 2 glomérules analysés en microscopie électronique montrant des gouttelettes de lipoprotéines dans le cytoplasme podocytaire, rétraction des podocytes en faveur de lésions de hyalinose

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						débutantes. Segments de membrane basale irréguliers, léger effacement des pieds des podocytes mais conservation des diaphragmes de fente. Recherche de mutation de NPHS2 négative. Anomalies de la membrane basale glomérulaire observées également chez des souris KO pour SLC12A3. Possible rôle de l'activation chronique du système rénine-angiotensine sur les lésions podocytaires.
Cruz DN., USA, {19}, 2000	Étudier la qualité de vie des patients atteints de syndrome de Gitelman	Étude cas-témoin	50 patients Gitelman 25 contrôles appareillés sur l'âge et le sexe	Questionnaire standardisé de 117 questions réalisé par téléphone	Qualité de vie jugée par le RAND-36 health survey. Score de 0 à 100, le plus élevé reflétant une meilleure qualité de vie	Symptômes les plus courants : appétence pour le sel, faible musculaire et générale, crampes, vertiges 84 % de patients ayant des crampes, 32% décrites comme modérées à sévères, le plus souvent la nuit (26% des patients). 22% se plaignent de fatigue permanente. Patients Gitelman urinent plus souvent 5.4 ± 2.5 vs. 2.6 ± 1.3 fois par jour respectivement (P < 0.001). Polyurie et



Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						nycturie chez 50 et 80 % des patients respectivement. Pas de différence de prévalence des symptômes entre hommes et femmes. Chez les femmes, exacerbations des symptômes pendant la période menstruelle. Concernant la qualité de vie selon RAND-365 (/100) : santé globale : $57.1 \pm 23.3$ chez les patients versus $84.6 \pm 11.4$ chez les contrôles $p < 0.001$ . Limitation de l'activité liée à l'état physique : $57.0 \pm 42.6$ $94.6 \pm 11.8$ $p < 0.001$ . Le syndrome de Gitelman n'est pas une maladie asymptomatique, altération significative de la qualité de vie
Peters M., 2002, {53}, Allemagne	Définir les caractéristiques cliniques associées à chaque mutation dans une large cohorte de patients génétiquement définis	Étude rétrospective monocentrique	Les caractéristiques phénotypiques de 65 patients présentant des défauts moléculaires dans NKCC2, ROMK, CICKb ou NCCT ont été recueillies rétrospectivement.	Prélèvements de sang et d'urine Analyses statistiques Seules les données des patients de références ont été utilisées pour l'analyse statistique. Les données ont été	Non adapté	Les patients ROMK et NKCC2 présentaient un polyhydramnios, une néphrocalcinose et une hypo- ou isosténurie. L'hypokaliémie était moins sévère chez les patients ROMK que chez les patients NKCC2. En revanche, les patients NCCT avaient une hypocalciurie, une

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
				<p>évaluées pour la distribution normale avec normal plots et le Shapiro-Francia W test. Les moyennes des quatre groupes ont été comparées ; si elles sont significatives, des comparaisons par paires ont été faites avec le test de Welch en raison de variances de groupe inégales. Ils ont utilisé le test de Bonferroni pour ajuster les comparaisons multiples. Chez les patients la relation entre les taux de potassium sérique les plus élevés au cours du premier mois de vie et l'âge gestationnel a été évaluée par une analyse de</p>		<p>hypomagnésémie et une hypokaliémie marquée. Alors que cette dissociation de la manipulation rénale du calcium et du magnésium a également été observée chez certains patients CIC-Kb, quelques patients CIC-Kb présentaient une hypercalciurie et une hypo- ou isosténurie. Analyse mutationnelle Patients atteints de polyhydramnios, d'hypercalciurie et d'hypo- ou d'isosthénurie. Ils ont détecté des mutations dans KCNJ1 (ROMK) chez 19 des 34 patients présentant cette triade de symptômes. Les 15 patients restants ont été soumis au dépistage de SLC12A1 (NKCC2). Parmi ces patients, 7 étaient homozygotes ou hétérozygotes composites pour les mutations SLC12A1 ; chez 4 patients, un seul allèle</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
				régression linéaire. Les données continues sont données en moyenne $\pm$ SD.		mutant a été trouvé, et chez 4 patients, ni les mutations KCNJ1 ni SLC12A1 n'ont été détectées. Par la suite, ces patients et les hétérozygotes SLC12A1 ont été dépistés pour le gène CLCNKB (CIC-Kb), sans aucun résultat anormal. Patients souffrant d'hypocalciurie et d'hypomagnésémie. Ils ont détecté des mutations dans SLC12A3 (NCCT) chez 17 des 24 patients présentant ces symptômes. Cependant, 7 de ces patients n'avaient qu'un seul allèle mutant. Les hétérozygotes (n=7) et les patients sans mutation SLC12A3 (n=7) ont ensuite subi un dépistage CLCNKB, qui a révélé des mutations CLCNKB homozygotes chez 3 patients. Patients restants. Ils ont détecté des mutations

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						<p>du gène CLCNKB chez 17 des 27 patients restants. Les 10 patients restants ont été dépistés pour des mutations dans les autres gènes ; 3 avaient des mutations hétérozygotes composites SLC12A3, 1 avait deux mutations hétérozygotes composites KCNJ1 et 1 avait deux mutations hétérozygotes composites SLC12A1. Aucune mutation dans ROMK, NKCC2, CICKb ou NCCT n'a été trouvée chez 13 des 85 patients. Par la suite, ces patients ont également été dépistés pour d'autres gènes candidats possibles (Kir 1.2, Kir 7.1, Kir 1.3, SUR2b), sans aucun résultat anormal. De plus, une analyse de liaison avec 1p31 a été réalisée pour toutes les familles et tous les patients appropriés, avec</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						<p>des résultats positifs pour 2 patients qui présentaient des manifestations prénatales et une surdité neurosensorielle. Aucune anomalie génétique n'a été observée chez les 11 patients restants. Ainsi, ils ont inscrit 65 patients génétiquement définis dans l'étude. Les deux allèles mutants ont été identifiés chez 61 de ces patients. Les 4 patients NKCC2 avec un seul allèle mutant ont été inclus car ces mutations sont susceptibles d'avoir des manifestations cliniques car les r�sides affectés sont hautement conservés et les mutations n'ont pas été détectées dans 100 allèles témoins. De plus, le dépistage des gènes KCNJ1 et CLCNKB n'a révélé aucune autre anomalie. Ils ont exclu 7 patients présentant une seule mutation hétérozygote</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						<p>dans SLC12A3 d'une évaluation plus approfondie en raison de l'incidence élevée de polymorphismes dans ce gène.</p> <p>Présentation initiale Manifestation initiale.</p> <p>Tous les patients ROMK, sauf 1, et tous les patients NKCC2 sont nés prématurés à la suite d'un polyhydramnios sévère. Tous ces patients avaient une perte de sel prononcée et une polyurie marquée avec une capacité de concentration rénale gravement altérée. Après la naissance, la polyurie était le principal symptôme chez 19 des 32 patients. Les autres symptômes comprenaient un retard de croissance, une fièvre d'origine inconnue et des infections récurrentes des voies urinaires. L'échographie rénale a révélé une néphrocalcinose chez 31 de</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						<p>ces patients. L'âge à la présentation initiale des patients CIC-Kb était généralement plus tardif que dans la cohorte ROMK et NKCC2. Sept des 20 des patients CIC-Kb sont nés prématurément; 5 avaient un polyhydramnios. La majorité des patients CIC-Kb avaient une hypokaliémie ou une hypochlorémie, ou un retard de croissance, au cours des 2 premières années de vie. Contrairement aux patients ROMK et NKCC2, la plupart des patients CIC-Kb n'avaient pas d'anomalies grossières de la capacité de concentration, et seulement 2 avaient une néphrocalcinose. Les patients NCCT étaient généralement nés à terme et souvent diagnostiqués avec une hypokaliémie asymptomatique comme découverte fortuite dans la</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						<p>petite enfance. Trois des 13 patients NCCT avaient un spasme carpopédien ou une tétanie liés à une hypomagnésémie, et 4 avaient un retard de croissance marqué. Résultats de laboratoire L'excrétion urinaire de calcium était la plus élevée chez les patients ROMK et NKCC2, ce qui correspond à la fréquence élevée de néphrocalcinose chez ces patients. La moitié des patients CIC-Kb étaient hypercalciuriques et presque tous les patients de la cohorte NCCT étaient hypocalciuriques. L'hypomagnésémie était une découverte biochimique majeure chez les patients présentant des anomalies du NCCT, bien que 3 patients NCCT aient présenté une normomagnésémie ou n'aient que légèrement</p>



Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						<p>diminué les taux de magnésium sérique. Environ la moitié des patients CIC-Kb présentaient une hypomagnésémie, tandis que les patients ROMK et NKCC2 ne présentaient pas d'anomalies flagrantes des taux de magnésium sérique. Ils ont observé un degré comparable d'hypokaliémie chez les patients NKCC2, CICKb et NCCT, tandis que les patients ROMK avaient des taux de potassium sérique légèrement plus élevés. Contrairement aux patients NKCC2, 9 des 14 patients ROMK ont développé une hyperkaliémie transitoire au cours du premier mois de vie, en particulier chez les prématurés. Evolution clinique et traitement L'évolution postnatale immédiate des patients</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						<p>NKCC2 et ROMK était caractérisée par des pertes d'eau et d'électrolytes menaçant le pronostic vital. Le traitement initial de ces nouveau-nés prématurés comprenait des électrolytes par voies entérale et intraveineuse (en particulier du chlorure de sodium) et un remplacement de l'eau. Des symptômes tels que fièvre, vomissements, diarrhée et retard de croissance, qui ont été attribués à une formation systémique accrue de prostaglandine E, ont été traités avec de l'indométacine (les doses variaient de 0,3 à 7 mg/kg/j). Une supplémentation potassique additionnelle a été nécessaire pour 8 des 12 patients NKCC2 et pour 6 des 20 patients ROMK. En revanche, l'âge d'apparition et</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						<p>l'évolution clinique des patients CIC-Kb ont montré une plus grande variabilité.</p> <p>En plus de l'indométacine (les doses variaient de 1 à 8,3 mg/kg/j), une supplémentation potassique continue a été fournie à 16 des 20 patients CIC-Kb. Trois patients ont été traités par magnésium. Malgré cette thérapie, il restait difficile d'atteindre des concentrations sériques normales ou proches de la normale de ces électrolytes.</p> <p>Une supplémentation en magnésium a été nécessaire pour 8 des 13 patients NCCT ; il s'agissait d'un défi thérapeutique majeur en raison de la tolérance intestinale limitée pour le magnésium par voie orale.</p> <p>La supplémentation en potassium était requise moins fréquemment (chez 7 des 13 patients).</p> <p>Comme les taux urinaires de</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						<p>prostaglandine E étaient proches de la normale, l'indométacine a été rarement utilisée (tableau 2).                      Caractérisation clinique de la génétique                      Patients non définis                      Les patients présentant une co-ségrégation de la maladie avec le chromosome 1p31 (n = 2) présentaient des caractéristiques typiques tels qu'un polyhydramnios, un accouchement prématuré, une hypokaliémie sévère, le développement d'une insuffisance rénale chronique et une surdité neurosensorielle (21,28,29). Un patient avec un polyhydramnios, une hypo- ou isosténurie et une néphrocalcinose a eu une résolution spontanée de toutes les anomalies après 12 mois, comme décrit chez un autre patient dans la littérature. Les patients restants (n = 10)</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						présentaient des caractéristiques cliniques similaires aux autres patients génétiquement définis, tels que l'hypokaliémie, l'hyperréninisme et l'alcalose métabolique normotendue. Un de ces patients présentait les symptômes typiques de la cohorte ROMK/NKCC2, 4 patients présentaient des caractéristiques cliniques et biochimiques de la cohorte NCCT et 5 patients présentaient un phénotype de type CIC-Kb. Sur la base des caractéristiques phénotypiques et génotypiques des patients atteints de tubulopathies hypokaliémiques avec perte de sel, il propose un algorithme pour identifier les défauts moléculaires sous-jacents chez ces patients.
Jeck N., 2000, {36},	Description de cas de 3 enfants avec	Rapport de cas	Trois enfants porteurs	Non adapté	Non adapté	Trois patients de 3,5 et 7 ans non liés entre

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
USA	tubulopathie de phénotype syndrome de Gitelman n'ayant pas de mutation de SLC12A3 mais de CLCNKB.		d'un syndrome de Gitelman			eux, tous issus de parents consanguins. Syndrome de Gitelman selon les critères diagnostiques de Bettinelli. Absence de mutation sur le gène SLC12A3. Après screening de CLCNKB, 2 patients porteurs d'une délétion homozygote complète du gène, le 3ème est porteur d'une mutation homozygote dans l'intron 7 (mutation déjà décrite) Chez les 3 patients, élévation de la prostaglandine E ayant conduit à la prescription d'indométacine en plus de la supplémentation potassique. Évolution favorable sans trouble ionique majeur ni retard de développement Remise en question de la corrélation génotype-phénotype pour les mutations de CLCNKB qui peuvent s'exprimer comme un

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						syndrome de Gitelman témoignant de la présence de CLC-kb dans le tubule distal
Alexandru M., {3}, 2020, France	Identifier et caractériser les dysfonctionnements vestibulaires chez les patients atteints de SG	Etude rétrospective de cohorte monocentrique	Patients atteints de syndrome de Gitelman et présentant des vertiges	NA	NA	Cohorte de 90 patients atteints de SG. 20/90 patients souffrant de vertiges. Les patients présentant une hypoTA orthostatique ont été exclus. 16/20 patients orientés vers une évaluation ORL comportant un examen clinique complet (neurologique et ORL) et des examens paracliniques. 7/16 patients avaient un syndrome vestibulaire. 4/16 patients ont reçu un traitement par bétahistine avec une amélioration des symptômes. 2/16 patients ont reçu un traitement par acetyl-DL-leucine, sans amélioration des symptômes. La physiopathologie de l'atteinte vestibulaire dans le SG pourrait s'expliquer par l'inactivation du canal NCC dans le sac endolymphatique. Il est recommandé que les patients GS avec un

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						syndrome vestibulaire aient une IRM des conduits auditifs internes, examen qui permet d'identifier une dilatation de l'espace endolymphatique (hydrops). Jusqu'à récemment méconnue, l'atteinte vestibulaire doit être considérée comme une manifestation extra-rénale du syndrome de Gitelman.
Blanchard A., 2015, {11}, France	Comparer l'efficacité sur la concentration plasmatique de potassium et la tolérance de l'indométacine, de l'amiloride et de l'éplérénone chez les patients atteints de GS	Étude randomisée, en crossover, ouverte, multicentrique	30 patients atteints de GS (8 mutations homozygotes et 22 hétérozygotes composites)	L'étude s'est déroulée en 7 étapes -étape 1 :période 'washout' de 2 ou 6 semaines pour éliminer les effets des différents traitements pris par les patients avant l'inclusion (=période contrôle) -randomisation des patients -étape 2 :prise d'un des 3 traitements durant 6 semaines -étape 3 : période washout de 6 semaines -étape 4 :prise d'un	L'objectif principal était de déterminer si l'un des 3 traitements augmenterait significativement la concentration plasmatique de potassium par rapport à la période contrôle. D'autres paramètres ont été évalués : magnésémie, créatininémie, rénine, aldostérone. Des évaluations biochimiques, hémodynamiques et	22/30 patients randomisés ont reçu les 3 différents traitements (6 patients ont arrêté le traitement par indométacine à cause des troubles gastro-intestinaux ; 2 patients ont interrompu le traitement par éplérénone à cause de palpitations et vertige).  -indométacine : augmentation statistiquement significative de la kaliémie (médiane +0,34 mmol/l par rapport à la période 'contrôle' ; baisse significative du eGFR (médiane



Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
				des 3 traitements durant 6 semaines -étape 5 : période washout de 6 semaines -étape 6 : prise d'un des 3 traitements durant 6 semaines -étape 7 : période washout de 6 semaines Durant toutes les étapes, les patients on reçu une supplémentation en potassium et magnésium par voie orale	de tolérance ont été réalisées après chaque période de 6 semaines de washout et de traitement actif.	-10 ml/min par rapport au contrôle) ;  -éplérénone et amiloride : efficacité similaire concernant l'augmentation de la kaliémie, moins importante comparée à l'indométacine (médiane + 0,13 mmol/l et + 0,18 mmol/l respectivement)  Les effets des 3 médicaments sur la magnésémie ont été négligeables.
Blanchard A., 2019, {10}, France	Déterminer si les porteurs hétérozygotes des mutations pathogènes SLC12A3 ont un phénotype particulier par rapport aux patients atteints de GS et aux patients non porteurs de mutations	Étude transversale multicentrique	3 groupes de patients appariés en fonction de l'âge, sexe, IMC. Recrutement dans 6 centres tertiaires français  -groupe 1 : 79 patients GS (mutations SLC12A3	NA	NA	Évaluation de plusieurs paramètres entre les 3 groupes - tension artérielle à domicile - test de tolérance au glucose - dosages des électrolytes et des hormones  Les porteurs hétérozygotes avaient des TAS similaires aux sujets sains.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
			<p>homozygotes ou hétérozygotes composites)</p> <p>-groupe 2 : 81 patients porteurs hétérozygotes de mutations SLC12A3</p> <p>-groupe 3 : 82 patients non porteurs de mutations SLC12A3 (sujets sains)</p>			<p>Leurs bilans ne retrouvaient pas des anomalies électrolytiques ou hormonales, hormis une concentration plasmatique du calcium et de l'aldostérone légèrement supérieure à celle des sujets sains.</p> <p>Au total, les porteurs hétérozygotes présentaient seulement des différences subtiles par rapport aux sujets sains.</p> <p>Les patients du groupe GS avaient des TAS plus basses et des fréquences cardiaques plus élevées par rapport aux patients des autres groupes.</p> <p>Les patients du groupe GS avaient des concentrations plasmatiques du glucose supérieures aux 2 autres groupes, après le test de tolérance au glucose. Les patients GS présentent un risque de développer un diabète de type II et devraient avoir une alimentation adaptée.</p>
Elbouajaji K.,	Décrire la prise en	Série de cas	5 patientes atteintes	NA	NA	12 grossesses ont été

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de Jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
2018, {25}, France	charge de la grossesse chez des patientes atteinte de syndrome de Gitelman	Étude descriptive	de SG, suivies pendant leurs grossesses			<p>répertoriées chez 5 patientes atteintes de SG.</p> <p>3 grossesses ont été menées chez des patientes chez qui le diagnostic de SG n'avait pas encore été établi et par conséquent n'ont pas bénéficié de surveillance ni de traitement spécifique ; les grossesses et les accouchements ont été de déroulement normal.</p> <p>Parmi les 9 grossesses connues pour SG, toutes les patientes ont eu un contrôle de l'ionogramme (tous les 15 jours ou une fois par mois). La supplémentation en potassium a été majorée chez toutes les patientes.</p> <p>3 patientes ont reçu ponctuellement une supplémentation potassique IV. Une patiente a reçu un traitement par Amiloride, aucune conséquence fœtale n'a été mise en évidence.</p> <p>Aucune complication anesthésique pendant le travail ou l'accouchement n'a été observée.</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						<p>A un mois après l'accouchement, le pronostic materno-fœtal a été satisfaisant pour toutes les grossesses.</p> <p>Au total :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-un ionogramme mensuel est recommandé afin d'adapter les suppléments</li> <li>-en cas de vomissements gravidiques il faut pratiquer des contrôles supplémentaires</li> <li>-un contrôle de la pression artérielle, de l'ECG et un ionogramme en prétravail semblent nécessaires</li> </ul>
Chotard E., 2022, {17}, France	Décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques des patients atteints de syndrome de Gitelman et présentant une chondrocalcinose	Étude rétrospective de cohorte	Patients atteints de syndrome de Gitelman ayant une chondrocalcinose	NA	NA	<p>57 patients atteints de syndrome de Gitelman confirmé par analyse génétique.</p> <p>Évaluation rhumatologique : anamnèse, examen clinique, imagerie (radiographie : 42 patients, échographie : 38 patients, scanner : 23 patients).</p> <p>44/52 patients : douleurs articulaires</p> <p>23/52 patients : inflammation articulaire</p> <p>25/52 patients : douleur</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						cervicale 42/52 (81%) patients : présence de cristaux de pyrophosphate de calcium (32 genoux, 29 poignets, 23 rachis cervical, 22 pieds, 16 épaules). 27/42 patients avaient des dépôts de cristaux de pyrophosphate dans > 3 localisations ; ils étaient plus âgés, plus symptomatiques et ils avaient une magnésémie plus basse.
Bonfante L., 2001, {12}, Italie + Calo L., 2003, {14}, Italie	Description du premier cas d'insuffisance rénale terminale chez une patiente atteinte de syndrome de Gitelman	Case report	Une patiente atteinte de syndrome de Gitelman	NA	NA	1980 : patiente de 30 ans diagnostiquée avec syndrome de Bartter  1982-1998 : dégradation progressive de la fonction rénale, multiples épisodes d'insuffisance rénale aigue, rythmés par des épisodes de déshydratation.  1998 : analyse génétique, mise en évidence d'une mutation homozygote SLC12A3. Le diagnostic final retenu a été le syndrome de Gitelman. La patiente n'a pas présenté d'hypomagnésémie

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						<p>ou d'hypocalciurie pendant le suivi.</p> <p>1999 : insuffisance rénale terminale, début de la dialyse péritonéale. Choix de la dialyse péritonéale : bonne tolérance hémodynamique. Poches de dialysat personnalisées. Poursuite de la supplémentation en potassium.</p> <p>2001 : transplantation rénale. Post-opératoire : rejet aigu à J8, infection à CMV à M3. La patiente a gardé une hypokaliémie et une tension artérielle normale/basse malgré un traitement par anticalcineurines.</p> <p>Au total : Les patients atteints de syndrome de Gitelman ont une hypovolémie et une hypokaliémie chroniques. Ils sont à risque de faire des épisodes d'insuffisance rénale aiguë à répétition et de développer une néphropathie chronique.</p>
Hsu YJ.,	Estimer la prévalence	Etude	Enfants chinois	-Mesure TA	NA	500 enfants chinois avec un

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
2009, {34}, Taiwan	des mutations hétérozygotes SLC12A3 dans la population chinoise et évaluer l'association de ces mutations avec l'hypotension artérielle	prospective de cohorte, non randomisée		-biologie sang + urines -étude génétique SLC12A3 : rechercher les 15 mutations déjà identifiées chez les patients chinois atteints de syndrome de Gitelman		<p>âge médian de 13.3 ans.</p> <p>La prévalence des mutations SLC12A3 hétérozygotes était de 5.8% (soit une fréquence de mutations alléliques dans la population chinoise de 2.9%).</p> <p>La pression artérielle des enfants présentant des mutations hétérozygotes était similaire à la pression artérielle des enfants ne présentant pas de mutation.</p> <p>Les enfants présentant des mutations hétérozygotes avaient une glycémie à jeun plus élevée que les enfants ne présentant pas de mutations.</p> <p>Absence d'autre anomalie biologique entre les 2 groupes.</p>
Zhou H., 2018, {68}, Chine	Décrire l'association du syndrome de Gitelman avec des pathologies thyroïdiennes autoimmunes	Case report et revue de la littérature	Un patient atteint de syndrome de Gitelman et maladie de Basedow	NA	NA	<p>Un patient de 45 ans avec des antécédents de faiblesse musculaire, diagnostiqué avec paralysie hypokaliémique périodique et hyperthyroïdie.</p> <p>Lors d'un épisode de</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						<p>faiblesse musculaire sévère : bilan complet mettant en évidence une hypoK, une hypoMg, une alcalose métabolique et une hyperthyroïdie avec des Ac TRAb.</p> <p>L'analyse génétique a mis en évidence une mutation SLC12A3.</p> <p>Le diagnostic retenu a été syndrome de Gitelman associé à une maladie de Basedow.</p> <p>Revue de la littérature (9 articles) : 17 cas de thyroïdite autoimmune et syndrome de Gitelman (13 maladie de Basedow, 3 thyroïdite de Hashimoto, 2 thyroïdite autoimmune non spécifique avec présence d'Ac). Tous les patients avec maladie de Basedow et syndrome de Gitelman ont développé une paralysie périodique avec hypokaliémie.</p> <p>Des études supplémentaires sont nécessaires pour étudier si les patients atteints de syndrome de Gitelman</p>



Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						sont à risque de développer des thyroïdites autoimmunes.
Fujimura J., 2018, {30}, Japon	Description clinique, biologique et génétique des patients atteints de syndrome de Gitelman	Étude rétrospective de cohorte monocentrique	Patients avec diagnostic génétique de syndrome de Gitelman (homozygotes et hétérozygotes composites)	NA	NA	185 patients inclus, âge médian 12 ans (1-78).  Absence de différence significative entre les 2 sexes concernant les résultats biologiques, hormis pour la magnésémie qui était légèrement plus élevée chez les patients de sexe masculin. 13/185 patients avaient une hypocalcémie. Plusieurs patients avaient des valeurs normales de la magnésémie.  Circonstances de découverte : fortuite (prise de sang faite pour une autre indication) 54.7%, tétanie 32.6%, retard de croissance 7.2%.  Complications extra-rénales :

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						<p>petite taille &lt;-2DS chez 16.3% patients, convulsions fébriles chez 13.7% patients, dysfonction thyroïdienne chez 4.4% des patients (2 cas d'hypothyroïdie et 2 cas d'hyperthyroïdie), QT long identifié chez un patient.</p> <p>Parmi les 29 patients avec retard de croissance staturale, 10 avaient un déficit en GH. 5 patients ont été traités par hormone de croissance et 3 ont eu un très bon rattrapage statural.</p> <p>Sur le plan génétique, identification des mutations (hotspot dans la population japonaise) c.2573T&gt;A et c.1924C&gt;T, associées à des taux plus élevés de magnésium.</p>
Liu T., 2016, {45}, Chine	Décrire le phénotype et le génotype et l'évolution des patients atteints de syndrome de Gitelman	Étude rétrospective de cohorte	Patients chinois atteints de syndrome de Gitelman	NA	NA	<p>67 patients inclus. Suivi médian 2 ans.</p> <p><u>Génotype</u> 41 mutations SLC12A3 différentes retrouvées chez les 67 patients, dont 11 mutations décrites pour la première fois.</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						<p><u>Phénotype</u></p> <p>-manifestations cliniques : faiblesse musculaire 80.6%, fatigue 68.7%, appétence pour le sel 53.7%, polydipsie 50.7%, tétanie carpopédale 47.8%, nycturie 43.8%, palpitations 41.8%, paresthésies 19.4%.</p> <p>-manifestations biologiques : Tous les patients avaient une hypokaliémie et une alcalose métabolique. 8/67 patients n'avaient pas d'hypomagnésémie. 6/67 patients n'avaient pas d'hypocalciurie. Les patients de sexe masculin avaient des fractions d'excrétion des électrolytes (Na, K, Mg, Cl) plus élevées.</p> <p>-comorbidités : *2/67 patients avaient une maladie rénale chronique (les 2 ont été biopsiés : un patient avait une néphropathie tubulo-interstitielle chronique et l'autre avait des lésions d'HSF et une vacuolisation tubulaire).</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						<p>*32/67 patients avaient un trouble du métabolisme glucidique</p> <p>*2/67 patients avaient une pathologie thyroïdienne autoimmune (maladie de Basedow et maladie de Hashimoto)</p> <p>Tous les patients ont reçu une supplémentation en potassium et magnésium. 53/67 patients ont reçu un traitement par spironolactone.</p>
Courand PY., 2020, {18}, France	Évaluer la prévalence du QT long chez les patients atteints de syndrome de Gitelman	Analyse post hoc de l'étude GITAB (déjà résumée dans cet argumentaire)	Patients atteints de syndrome de Gitelman, inclus dans l'étude GITAB, et un groupe contrôle de volontaires sains	<p>Mesure de l'intervalle QT dans les 2 groupes</p> <p>Chez les patients Gitelman : mesure de l'intervalle QT à chaque visite de l'étude GITAB (8 mesures/patient) : périodes washout et périodes de prise médicamenteuse (indométacine, amiloride, eplérenone)</p> <p>QT prolongé défini</p>		<p>Inclusion : 32 patients atteints de syndrome de Gitelman et 32 contrôles sains.</p> <p>Chez les patients Gitelman : 231 ECG ont été analysés (*256 ECG initialement prévus pour les 32 patients pendant les 8 étapes de l'étude).</p> <p>Au moment de l'inclusion : QT médian de 430ms chez les patients atteints de syndrome de Gitelman. 3/32 patients avaient un QT long. Comparés aux</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
				comme supérieur à 450 ms chez les hommes et 460 ms chez les femmes.		<p>contrôles, les QT médians des patients atteints de syndrome de Gitelman étaient plus longs.</p> <p>Chez les patients atteints de syndrome de Gitelman, faible variabilité intra-individuelle de l'intervalle QT pendant les visites :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-pas de différence significative pendant les périodes de traitement (indométacine, amiloride, éplérénone)</li> <li>-entre une période avec prise médicamenteuse et une période washout : variabilité du QT de &lt; 30ms</li> </ul> <p>Au total : variabilité interindividuelle importante des intervalles QT chez les patients atteints de syndrome de Gitelman ; faible prévalence d'intervalle QT long ; variabilité intra-individuelle faible.</p>
de Baaij J., 2015, {22}, Pays Bas	Description des mutations FXD2 chez des patients atteints d'hypomagnésémie à transmission	Série de cas	2 familles avec plusieurs membres atteints d'hypomagnésémie, avec mutations	NA	NA	Le gène <i>FXD2</i> code l'expression de la sous-unité $\gamma$ de la pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ basolatérale. Le mécanisme par lequel la

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
	autosomique dominante		FXVD2 retrouvées			<p>réabsorption de Mg est bloquée en cas de mutation FXVD2 n'est pas élucidé.</p> <p><u>Famille numéro 1</u>                      -cas index (34 ans) : hypokaliémie et hypomagnésémie, antécédents de fatigue chronique et crampes musculaires                      -ses 2 enfants (7 et 9 ans): hypomagnésémie, crampes musculaires, polydipsie                      Analyse génétique : absence de mutations SLC12A3 et HNF1β. Identification mutation FXVD2.                      Bonne réponse clinique et biologique après supplémentation en magnésium par voie orale.</p> <p><u>Famille numéro 2</u>                      -cas index (67 ans) : hypokaliémie et hypomagnésémie, tétanie, crampes musculaires, fatigue chronique, soif ; chondrocalcinose au niveau des genoux                      -mère du cas index : hypomagnésémie, fatigue</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						<p>chronique</p> <p>-fille du cas index : hypomagnésémie, hypokaliémie, crampes musculaires, fatigue</p> <p>-petite-fille du cas index : hypomagnésémie et hypokaliémie, fatigue chronique, 2 crises épileptiques</p> <p>Analyse génétique : Mutation FXYD2.</p> <p>Vu que les 2 familles, et une 3<sup>ème</sup> famille décrite dans une étude précédente, présentaient exactement la même mutation FXYD2, une enquête généalogique a été faite. Pas d'ancêtre commun retrouvé.</p>
Viering D., 2022, {63}, Pays Bas	Description de mutations de l'ADN mitochondrial responsables d'un tableau biologique Gitelman-like	Etude de cohorte	156 familles avec syndrome Gitelman-like	Identification des mutations de l'ADN mitochondrial dans 3 familles avec syndrome Gitelman-like. Suite à cette découverte : analyse génétique de 156 familles avec des membres atteints de syndrome Gitelman-	NA	<p>156 familles analysées.</p> <p>Identification de 13 familles avec des anomalies dans deux gènes mitochondriaux codant pour les ARN de transfert mitochondrial de l'isoleucine et de la phénylalanine (<i>MT-TI</i> et <i>MT-TF</i>).</p> <p>Symptômes chez la plupart</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
				like (avec diagnostic génétique initial : SLC12A3, CLCNKB, FXD2, KCNJ10, HNF1β négatif).		<p>des patients :  tétanie, crampes musculaires, fatigue, douleurs articulaires, convulsions. Absence de manifestations extrarénales (ce qui est peu fréquent chez les patients atteints de pathologies mitochondriales). Tous les patients avaient une hypomagnésémie. 63% des patients avaient une hypokaliémie. Seulement quelques patients avaient une alcalose métabolique et une hypocalciurie.</p> <p>Découverte de DFG&lt;90 ml/min/1.73m<sup>2</sup> dans 6/13 familles. Panels génétiques faits pour éliminer d'autres causes de maladie rénale chronique.</p> <p>3 patients ont eu des biopsies rénales : fibrose interstitielle, atrophie tubulaire, en microscopie électronique mise en évidence d'anomalies mitochondriales au niveau du tube distal.</p> <p>Mécanisme pathogénique suspecté : mutations</p>



Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						entraînant une inhibition du complexe IV de la chaîne respiratoire qui mène à une diminution de la phosphorylation et de l'activité de NCC, et donc de l'absorption tubulaire de Na.
Adalat S., 2019, {1}, UK	Description des anomalies électrolytiques Gitelman-like dans le cadre des mutations HNF1β	Étude de cohorte rétrospective	199 patients pédiatriques ayant des malformations de l'arbre urinaire : testés pour mutations HNF1β. Analyse de 30 patients mutés (mut+), en comparaison avec un groupe contrôle de 89 patients non mutés (mut-). Tous les patients analysés avaient un DFG>30 ml/min/1.73m <sup>2</sup> .	NA	NA	<p>Les 30 patients mut+ et les 89 patients mut- ont été repartis en 4 groupes en fonction de l'âge : 0-4.5 ans, 4.5-9 ans, 9-13.5 ans, 13.5-18 ans.</p> <p>Les concentrations médianes de Mg étaient significativement plus basses chez les patients mut+, mais la différence était flagrante (Mg&lt;0,6 mmol/l) chez les patients dans les groupes d'âge 9-13.5 ans et 13.5-18 ans.</p> <p>L'âge médian d'installation de l'hypomagnésémie chez les mut+ était de 10 ans.</p> <p>Les patients mut+ avaient des kaliémies plus basses que les patients du groupe mut- mais la différence était significative seulement dans</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						<p>le groupe 13.5-18 ans.</p> <p>Absence de différence significative entre les 2 groupes concernant la concentration plasmatique de chlore, bicarbonate, sodium et phosphate.</p> <p>Au total : L'hypomagnésémie s'installe après la petite enfance chez les patients atteints de mutations HNF1<math>\beta</math> et donc le diagnostic ne devrait pas être écarté chez les jeunes enfants en l'absence d'hypomagnésémie. Mécanisme pathogénique suspecté : HNF1<math>\beta</math> régule l'expression de la sous-unité <math>\gamma</math> de la pompe Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase basolatérale codée par le gène <i>FXD2</i> dont l'activité est cruciale pour le transport transépithélial dans le tube contourné distal.</p>
Verploegen M., 2022, {62}, Pays Bas	Évaluer la prévalence de l'hyperparathyroïdie et des anomalies phospho-calciques	Étude rétrospective de cohorte, multicentrique	285 patients atteints de syndrome de Bartter -107 type I et II	NA	NA	23% des patients avaient une hyperparathyroïdie. 56% des patients avec un syndrome de Bartter type I et

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
	chez les patients atteints de syndrome de Bartter et Gitelman	(48 centres européens, membres ERKNet et ESPN)	-88 type III -90 non spécifié  304 patients atteints de syndrome de Gitelman  *Patients avec DFG >65 ml/min/1.73m <sup>2</sup> , pour éliminer le biais de l'impact d'un DFG bas sur le P et la PTH			<p>Il avaient une hyperparathyroïdie. 7% des patients atteints de syndrome de Gitelman avaient une hyperparathyroïdie et 20% d'entre eux avaient une hypoparathyroïdie.</p> <p>Tous les patients (sous-groupes Bartter I et II, Bartter III, Bartter NS et Gitelman) avaient des phosphatémies médianes en dessous des médianes spécifiques en fonction de l'âge, et les patients Bartter type III avaient les valeurs les plus basses.</p> <p>La calcémie médiane était normale dans tous les groupes, mais les patients avec un syndrome de Bartter avaient des calcémies significativement plus élevées par rapport aux patients Gitelman.</p> <p>Hypothèses de l'hyperparathyroïdie : -l'hypercalciurie chez les patients Bartter type I et II</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						<p>-la sécrétion de prostaglandines chez les Bartter I et II</p> <p>-hyperaldostéronisme</p> <p>-hypokaliémie</p> <p>Hypothèse pouvant expliquer l'hypoparathyroïdie chez 20% des patients Gitelman : l'hypomagnésémie (relation CaSR et magnésémie)</p>
Schwarz C., 2006, {57}, Autriche	Description d'un cas acquis de syndrome de Gitelman	Case report	Une patiente atteinte de syndrome de Gitelman, diagnostiqué dans un contexte de syndrome de Sjogren	NA	NA	<p>Patiente de 62 ans consulte pour œil rouge douloureux. Diagnostic de syndrome de Sjogren.</p> <p>Sur le plan biologique : hypokaliémie, hypomagnésémie, alcalose métabolique, hyponatrémie. Absence de prise de diurétiques thiazidiques. Bilan antérieur (2 ans) retrouvait un ionogramme normal.</p> <p>Hypothèse : pathologie autoimmune avec formation d'auto anticorps contre le transporteur tubulaire NCC.</p> <p>D'autres cas de maladies autoimmunes associés à une dysfonction tubulaire ont été</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						rapportés (Lupus, Basedow, cirrhose biliaire primitive).
Liaw L., 1999, {44}, UK	Description de l'impact du traitement par indométacine sur la croissance chez les patients atteints de syndrome de Gitelman	Série de 3 cas	3 patientes atteintes de syndrome de Gitelman	NA	NA	3 sœurs atteintes de syndrome de Gitelman compliqué de retard de croissance staturale. Les patientes étaient intolérantes au traitement oral par magnésium (troubles digestifs). Un traitement par indométacine à 1-2 mg/kg/j a été introduit, normalisant les paramètres biologiques. La croissance était toujours médiocre. L'utilisation de l'indométacine à dose de 4 mg/kg/j a nettement accéléré la vitesse de croissance des enfants. Deux patientes ont présenté des saignements gastro-intestinaux sévères, malgré un traitement par misoprostol.
Seys E., 2017, {58}, France	Comprendre l'hétérogénéité phénotypique du Bartter de type 3 en étudiant la relation phénotype /génotype dans une large cohorte française et en analysant des	Etude de cohorte rétrospective	115 patients (56 hommes et 59 femmes) issus de 111 familles ayant un diagnostic de Bartter de type 3 confirmée génétiquement	Génotypage CLCNKB de tous les patients. Récupération des données cliniques dans les dossiers médicaux	NA	34 patients issus de 32 familles (29.5%) ont présenté un Bartter anténatal, 51 patients issus de 49 familles ont présenté un Bartter classique (44.5%) et 30 patients issus de 30 familles (26%) ont présenté

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
	données publiées et des nouvelle données obtenues in vitro					<p>un syndrome Gitelman-like.</p> <p>60 mutations différentes détectées : 55% de faux-sens, 13% décalage du cadre de lecture, 12% faux sens, 10% de large délétion, et 10% de mutations du site d'épissage.</p> <p>Le suivi médian des patients était de 8 ans.</p> <p>Les traitements utilisés étaient du chlorure de sodium et de potassium et de l'indométacine.</p> <p>Croissance normale chez 82 % des patients.</p> <p>25% des patients ont développé une IRC, 10 patients stade 2, 2 patients stade 3, 1 patient stade 4 et 5 en insuffisance rénale terminale. Age médian de découverte de l'IRC : 25 ans.</p> <p>Concernant la corrélation</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de Jugement	Résultats et signification
						<p>phénotype/génotype, les mutations de CLCNKB de type large délétion étaient associées à un phénotype plus sévère et à un début plus précoce de la maladie. Les mutations faux sens étaient plutôt associées au phénotype Gitelman-like. Les mutations ont été classées en 2 groupes : perte partielle de fonction ou perte complète de fonction de CIC-Kb. La répartition des phénotypes est inégale en fonction du statut perte complète ou partielle de la mutation, respectivement : 41% de Bartter anténatal, 42% de Bartter classique et 16% de Gitelman-like contre 13 % de Bartter anténatal, 51% de Bartter classique et 34,5% de Gitelman-like.</p>

## Annexe. Recherche documentaire et sélection des articles

### Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : PUBMED Sites internet : PUBMED
Période de recherche	1959-2022
Langues retenues	Français-Anglais
Mots clés utilisés	
Nombre d'études recensées	
Nombre d'études retenues	68

### Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.



## Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Anne BLANCHARD et le Dr Rosa VARGAS-POUSSOU, site constitutif de l'Hôpital Européen Georges Pompidou du Centre de référence MARHEA.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

- D<sup>r</sup> Rosa Vargas-Poussou, pédiatre généticien, coordonnatrice de centre expert, Paris
- D<sup>r</sup> Anne Blanchard, néphrologue de centre expert, Paris
- D<sup>r</sup> Karine Brochard-Payet, néphropédiatre, Toulouse
- D<sup>r</sup> Aurelia Bertholet-Thomas, néphropédiatre, Lyon
- D<sup>r</sup> Sandrine Lemoine, néphrologue adulte, Lyon
- P<sup>r</sup> Martin Flamant, néphrologue, Paris
- D<sup>r</sup> Laurence Heidet, néphropédiatre, Paris
- P<sup>r</sup> Véronique Baudouin, néphropédiatre, Paris
- P<sup>r</sup> Jean Philippe Haymann, néphrologue adulte, Paris
- D<sup>r</sup> Caroline Rousset-Rouviere, néphropédiatre, Marseille
- D<sup>r</sup> Gwenaelle Roussey-Kesler, néphropédiatre, Nantes
- D<sup>r</sup> Marion Vallet, néphrologue, Toulouse
- D<sup>r</sup> Caroline Prot-Bertoye, néphrologue adulte, Paris
- P<sup>r</sup> Jérôme Harambat, néphropédiatre, Bordeaux
- Mme Laura Poli, diététicienne, Paris
- D<sup>r</sup> Mihaela Alexandru, Orf, Paris,
- P<sup>r</sup> Astrid Godron-Dubrasquet, néphropédiatre, Bordeaux
- P<sup>r</sup> Olivier Morane, néphrologue adulte, Nîmes
- D<sup>r</sup> Marine Livrozet, néphrologue adulte, Paris
- D<sup>r</sup> Marina Avramescu, néphropédiatre, référente PNDS, Paris,
- P<sup>r</sup> Guillaume Jeantet, néphrologue adulte, référent PNDS, Montpellier
- M<sup>r</sup> Tarik Attout, chargé de mission de coordination, Paris

### Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr Frank Bridoux, néphrologue adulte, Poitiers
- Pr Guillaume Favre, néphrologue adulte, Nice
- Pr Jean-Philippe Haymann, néphrologue adulte, Paris
- Dr Thierry Frouget, néphrologue adulte, Rennes
- Dr Renato Demontis, néphrologue adulte, CHR de Creil
- Dr Alain Michel, néphrologue adulte, CHR de SAINT MALO
- Pr Michel Tsimaratos, néphrologue pédiatre, ABM / Marseille
- Dr Vincent Guigonis, néphrologue pédiatre, CHU de Limoges
- Mr Vital Tronet : AIRG-France association de patient
- Dr Lebeque, médecin généraliste, Brie sur Marne

### Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur le Syndrome de Gitelman ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet de la Filière ORKiD ([www.filiereorkid.com](http://www.filiereorkid.com)).

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

### Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions physique, visioconférence ou e-meeting

## Références bibliographiques

1. Adalat S, Hayes WN, Bryant WA, Booth J, Woolf AS, Kleta R, et al. HNF1B Mutations Are Associated With a Gitelman-like Tubulopathy That Develops During Childhood. *Kidney Int Rep.* sept 2019;4(9):1304-11.
2. Akiyama K, Miyashita T, Mori T, Inamoto R, Mori N. Expression of thiazide-sensitive Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> cotransporter in the rat endolymphatic sac. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* juill 2008;371(4):649-53.
3. Alexandru M, Courbebaisse M, Le Pajolec C, Ménage A, Papon JF, Vargas-Poussou R, et al. Investigation of Vestibular Function in Adult Patients with Gitelman Syndrome: Results of an Observational Study. *J Clin Med.* 23 nov 2020;9(11):E3790.
4. Asawavichiangianda S, Fujimoto M, Mai M, Desroches H, Rutka J. Significance of head-shaking nystagmus in the evaluation of the dizzy patient. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1999;540:27-33.
5. Bates CM, Baum M, Quigley R. Cystic fibrosis presenting with hypokalemia and metabolic alkalosis in a previously healthy adolescent. *J Am Soc Nephrol.* févr 1997;8(2):352-5.
6. Berry MR, Robinson C, Karet Frankl FE. Unexpected clinical sequelae of Gitelman syndrome: hypertension in adulthood is common and females have higher potassium requirements. *Nephrol Dial Transplant.* juin 2013;28(6):1533-42.
7. Bettinelli A, Tosetto C, Colussi G, Tommasini G, Edefonti A, Bianchetti MG. Electrocardiogram with prolonged QT interval in Gitelman disease. *Kidney Int.* août 2002;62(2):580-4.
8. Bhansali SA, Honrubia V. Current Status of Electronystagmography Testing. *Otolaryngol Head Neck Surg.* mars 1999;120(3):419-26.
9. Blanchard A, Bockenbauer D, Bolignano D, Calò LA, Cosyns E, Devuyst O, et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* janv 2017;91(1):24-33.
10. Blanchard A, Vallet M, Dubourg L, Hureauux M, Allard J, Haymann JP, et al. Resistance to Insulin in Patients with Gitelman Syndrome and a Subtle Intermediate Phenotype in Heterozygous Carriers: A Cross-Sectional Study. *JASN.* août 2019;30(8):1534-45.
11. Blanchard A, Vargas-Poussou R, Vallet M, Caumont-Prim A, Allard J, Desport E, et al. Indomethacin, Amiloride, or Eplerenone for Treating Hypokalemia in Gitelman Syndrome. *JASN.* févr 2015;26(2):468-75.
12. Bonfante L, Davis PA, Spinello M, Antonello A, D'Angelo A, Semplicini A, et al. Chronic renal failure, end-stage renal disease, and peritoneal dialysis in Gitelman's syndrome. *Am J Kidney Dis.* juill 2001;38(1):165-8.
13. Bourcier T, Blain P, Massin P, Grünfeld JP, Gaudric A. Sclerochoroidal calcification associated with Gitelman syndrome. *Am J Ophthalmol.* déc 1999;128(6):767-8.
14. Calò LA, Marchini F, Davis PA, Rigotti P, Pagnin E, Semplicini A. Kidney transplant in Gitelman's syndrome. Report of the first case. *J Nephrol.* févr 2003;16(1):144-7.
15. Casatta L, Ferraccioli GF, Bartoli E. Hypokalaemic alkalosis, acquired Gitelman's and Bartter's syndrome in chronic sialoadenitis. *Br J Rheumatol.* oct 1997;36(10):1125-8.
16. Çetik S, Basaran NC, Ozisik L, Oz SG, Arici M. Gitelman Syndrome Diagnosed in a Woman in the Second Trimester of Pregnancy. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2019;6(4):001100.
17. Chotard E, Blanchard A, Ostertag A, Latourte A, Gailly G, Frochot V, et al. Calcium pyrophosphate crystal deposition in a cohort of 57 patients with Gitelman syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 30 mai 2022;61(6):2494-503.

## PNDS Syndrome de Gitelman

18. Courand PY, Marques P, Vargas-Poussou R, Azizi M, Blanchard A, GITAB study investigators. QT Interval in Adult with Chronic Hypokalemia due to Gitelman Syndrome: Not so Frequently Prolonged. *Clin J Am Soc Nephrol*. 6 nov 2020;15(11):1640-2.
19. Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, Lifton RP, Simon DB, Yale Gitelman's and Bartter's Syndrome Collaborative Study Group. Gitelman's syndrome revisited: an evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney Int*. févr 2001;59(2):710-7.
20. Cruz DN, Simon DB, Nelson-Williams C, Farhi A, Finberg K, Burseson L, et al. Mutations in the Na-Cl cotransporter reduce blood pressure in humans. *Hypertension*. juin 2001;37(6):1458-64.
21. de Arriba G, Sánchez-Heras M, Basterrechea MA. Gitelman syndrome during pregnancy: a therapeutic challenge. *Arch Gynecol Obstet*. nov 2009;280(5):807-9.
22. de Baaij JHF, Dorresteyn EM, Hennekam EAM, Kamsteeg EJ, Meijer R, Dahan K, et al. Recurrent FXD2 p.Gly41Arg mutation in patients with isolated dominant hypomagnesaemia. *Nephrol Dial Transplant*. juin 2015;30(6):952-7.
23. Demoulin N, Aydin S, Cosyns JP, Dahan K, Cornet G, Auberger I, et al. Gitelman syndrome and glomerular proteinuria: a link between loss of sodium-chloride cotransporter and podocyte dysfunction? *Nephrol Dial Transplant*. sept 2014;29 Suppl 4:iv117-120.
24. Dvorak MM, De Jossineau C, Carter DH, Pisitkun T, Knepper MA, Gamba G, et al. Thiazide Diuretics Directly Induce Osteoblast Differentiation and Mineralized Nodule Formation by Interacting with a Sodium Chloride Co-Transporter in Bone. *JASN*. sept 2007;18(9):2509-16.
25. Elbouajaji K, Blanchier D, Pourrat O, Sarreau M. [Management of Gitelman syndrome during pregnancy reporting 12 cases]. *Nephrol Ther*. déc 2018;14(7):536-43.
26. Elkoundi A, Kartite N, Bensghir M, Doghmi N, Lalaoui SJ. Gitelman syndrome: a rare life-threatening case of hypokalemic paralysis mimicking Guillain-Barré syndrome during pregnancy and review of the literature. *Clin Case Rep*. oct 2017;5(10):1597-603.
27. Ferber-Viart C, Dubreuil C, Vidal PP. Effects of Acetyl-DL-Leucine in Vestibular Patients: A Clinical Study following Neurotomy and Labyrinthectomy. *Audiol Neurotol*. 2009;14(1):17-25.
28. Ferrè S, Veenstra GJC, Bouwmeester R, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. HNF-1B specifically regulates the transcription of the  $\gamma$ -subunit of the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase. *Biochem Biophys Res Commun*. 7 janv 2011;404(1):284-90.
29. Francini F, Gobbi L, Ravarotto V, Toniazzo S, Nalesso F, Spinella P, et al. The Dietary Approach to the Treatment of the Rare Genetic Tubulopathies Gitelman's and Bartter's Syndromes. *Nutrients*. 26 août 2021;13(9):2960.
30. Fujimura J, Nozu K, Yamamura T, Minamikawa S, Nakanishi K, Horinouchi T, et al. Clinical and Genetic Characteristics in Patients With Gitelman Syndrome. *Kidney Int Rep*. janv 2019;4(1):119-25.
31. Fukuda T. The Stepping Test: Two Phases of the Labyrinthine Reflex. *Acta Oto-Laryngologica*. janv 1959;50(1-2):95-108.
32. Halmagyi GM, Chen L, MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Curthoys IS. The Video Head Impulse Test. *Front Neurol*. 9 juin 2017;8:258.
33. Hanevold C, Mian A, Dalton R. C1q nephropathy in association with Gitelman syndrome: a case report. *Pediatr Nephrol*. déc 2006;21(12):1904-8.
34. Hsu YJ, Yang SS, Chu NF, Sytwu HK, Cheng CJ, Lin SH. Heterozygous mutations of the sodium chloride cotransporter in Chinese children: prevalence and association with blood pressure. *Nephrol Dial Transplant*. avr 2009;24(4):1170-5.
35. Huang K, Dai YL, Zhang JW, Zhang L, Wu W, Dong GP, et al. Gitelman syndrome combined with growth hormone deficiency: Three cases report. *Medicine (Baltimore)*. oct 2019;98(40):e17244.
36. Jeck N, Konrad M, Peters M, Weber S, Bonzel KE, Seyberth HW. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, leading to a mixed Bartter-Gitelman phenotype. *Pediatr Res*. déc 2000;48(6):754-8.

## PNDS Syndrome de Gitelman

37. Knoers NVAM, Levchenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 30 juill 2008;3:22.
38. Ko CW, Koo JH. Recombinant human growth hormone and Gitelman's syndrome. *Am J Kidney Dis.* avr 1999;33(4):778-81.
39. Kompatscher A, de Baaij JHF, Aboudehen K, Hoefnagels APWM, Igarashi P, Bindels RJM, et al. Loss of transcriptional activation of the potassium channel Kir5.1 by HNF1 $\beta$  drives autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Kidney Int.* nov 2017;92(5):1145-56.
40. Lacour M, van de Heyning PH, Novotny M, Tighilet B. Betahistine in the treatment of Ménière's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* août 2007;3(4):429-40.
41. Larsson A, Palm M, Hansson LO, Axelsson O. Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. *BJOG.* juin 2008;115(7):874-81.
42. Lemoine S, Radenac J, Baudouin V, Belaiche S, Bertholet-Thomas A, Buebuyck N, et al. [Recommendations for management of patients from pediatrics unit to adult unit: Transition and transfer program]. *Nephrol Ther.* avr 2021;17(2):137-42.
43. Lempert T, Olesen J, Furman J, Waterston J, Seemungal B, Carey J, et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria. *J Vestib Res.* 2012;22(4):167-72.
44. Liaw LC, Banerjee K, Coulthard MG. Dose related growth response to indometacin in Gitelman syndrome. *Arch Dis Child.* déc 1999;81(6):508-10.
45. Liu T, Wang C, Lu J, Zhao X, Lang Y, Shao L. Genotype/Phenotype Analysis in 67 Chinese Patients with Gitelman's Syndrome. *Am J Nephrol.* 2016;44(2):159-68.
46. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, et al. Diagnostic criteria for Ménière's disease. *J Vestib Res.* 2015;25(1):1-7.
47. McCarthy FP, Magee CN, Plant WD, Kenny LC. Gitelman's syndrome in pregnancy: case report and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant.* avr 2010;25(4):1338-40.
48. Micha G, Kalopita K, Theodorou S, Stroumpoulis K. Peripartum Management of Gitelman Syndrome for Vaginal Delivery: A Case Report and Review of Literature. *Anesth Essays Res.* mars 2021;15(1):146-8.
49. Møller MN, Kirkeby S, Vikeså J, Nielsen FC, Cayé-Thomasen P. Gene Expression in the Human Endolymphatic Sac: The Solute Carrier Molecules in Endolymphatic Fluid Homeostasis. *Otology & Neurotology.* juin 2015;36(5):915-22.
50. Morton A, Panitz B, Bush A. Eplerenone for gitelman syndrome in pregnancy. *Nephrology (Carlton).* mars 2011;16(3):349.
51. Naganawa S, Komada T, Fukatsu H, Ishigaki T, Takizawa O. Observation of contrast enhancement in the cochlear fluid space of healthy subjects using a 3D-FLAIR sequence at 3 Tesla. *Eur Radiol.* 9 févr 2006;16(3):733-7.
52. Odotayo A, Hladunewich M. Obstetric nephrology: renal hemodynamic and metabolic physiology in normal pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* déc 2012;7(12):2073-80.
53. Peters M, Jeck N, Reinalter S, Leonhardt A, Tönshoff B, Klaus G G ünter, et al. Clinical presentation of genetically defined patients with hypokalemic salt-losing tubulopathies. *Am J Med.* 15 févr 2002;112(3):183-90.
54. Peters M, Konrad M, Seyberth HW. Hereditary Hypokalemic Salt-losing Tubular Disorders. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* sept 2003;14(3):386-97.
55. Riveira-Munoz E, Chang Q, Bindels RJ, Devuyst O. Gitelman's syndrome: towards genotype-phenotype correlations? *Pediatr Nephrol.* mars 2007;22(3):326-32.
56. Riveira-Munoz E, Chang Q, Godefroid N, Hoenderop JG, Bindels RJ, Dahan K, et al. Transcriptional and functional analyses of SLC12A3 mutations: new clues for the pathogenesis of Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol.* avr 2007;18(4):1271-83.

## PNDS Syndrome de Gitelman

57. Schwarz C, Barisani T, Bauer E, Druml W. A woman with red eyes and hypokalemia: a case of acquired Gitelman syndrome. *Wien Klin Wochenschr.* mai 2006;118(7-8):239-42.
58. Seys E, Andrini O, Keck M, Mansour-Hendili L, Courand PY, Simian C, et al. Clinical and Genetic Spectrum of Bartter Syndrome Type 3. *J Am Soc Nephrol.* août 2017;28(8):2540-52.
59. Tseng MH, Yang SS, Hsu YJ, Fang YW, Wu CJ, Tsai JD, et al. Genotype, phenotype, and follow-up in Taiwanese patients with salt-losing tubulopathy associated with SLC12A3 mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2012;97(8):E1478-1482.
60. Vargas-Poussou R, Dahan K, Kahila D, Venisse A, Riveira-Munoz E, Debaix H, et al. Spectrum of mutations in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol.* avr 2011;22(4):693-703.
61. Verlander JW, Tran TM, Zhang L, Kaplan MR, Hebert SC. Estradiol enhances thiazide-sensitive NaCl cotransporter density in the apical plasma membrane of the distal convoluted tubule in ovariectomized rats. *J Clin Invest.* 15 avr 1998;101(8):1661-9.
62. Verploegen MFA, Vargas-Poussou R, Walsh SB, Alpay H, Amouzegar A, Ariceta G, et al. Parathyroid hormone and phosphate homeostasis in patients with Bartter and Gitelman syndrome: an international cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant.* 7 févr 2022;gfac029.
63. Viering D, Schlingmann KP, Hureaux M, Nijenhuis T, Mallett A, Chan MMY, et al. Gitelman-Like Syndrome Caused by Pathogenic Variants in mtDNA. *J Am Soc Nephrol.* févr 2022;33(2):305-25.
64. Viganò C, Amoroso C, Barretta F, Minnici G, Albisetti W, Syrèn ML, et al. Renal phosphate handling in Gitelman syndrome--the results of a case-control study. *Pediatr Nephrol.* janv 2013;28(1):65-70.
65. von Vigier RO, Ortisi MT, La Manna A, Bianchetti MG, Bettinelli A. Hypokalemic rhabdomyolysis in congenital tubular disorders: a case series and a systematic review. *Pediatr Nephrol.* mai 2010;25(5):861-6.
66. Yu H, Liao H, Wang X, Tong Y. Outcome of twin pregnancy in a patient with Gitelman syndrome: a case report and literature review. *Ann Palliat Med.* juill 2020;9(4):2361-6.
67. Zhang L, Peng X, Zhao B, Zhu Z, Wang Y, Tian D, et al. Clinical and laboratory features of female Gitelman syndrome and the pregnancy outcomes in a Chinese cohort. *Nephrology (Carlton).* oct 2020;25(10):749-57.
68. Zhou H, Liang X, Qing Y, Meng B, Zhou J, Huang S, et al. Complicated Gitelman syndrome and autoimmune thyroid disease: a case report with a new homozygous mutation in the SLC12A3 gene and literature review. *BMC Endocr Disord.* 8 nov 2018;18(1):82.