

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

Texte du PNDS

Centres de Référence MARHEA

Sous l'égide de la filière ORKiD

**Novembre 2022
Actualisation Février 2025**

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin traitant.....	6
Texte du PNDS	8
1 Introduction.....	8
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	9
3 Diagnostic et évaluation initiale	9
3.1 Objectifs	9
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	9
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	10
Tableau 1 : Les principales manifestations cliniques rencontrées dans le SG sont résumées ci-dessous.	11
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	11
3.4.1 Chez l'enfant	11
▶ Diagnostic biologique	11
▶ Diagnostics différentiels chez l'enfant	12
3.4.2 Chez l'adulte	13
▶ Le diagnostic biologique du syndrome de Gitelman chez l'adulte	13
▶ Diagnostic différentiel du syndrome de Gitelman chez l'adulte	13
3.5 Évaluation de la sévérité/extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic	14
3.5.1 Troubles ioniques et conséquences	14
3.5.2 Vertiges	16
3.6 Diagnostic génétique	18
Méthodes d'analyses	19
3.7 Annonce du diagnostic et Conseil génétique	20
4 Prise en charge thérapeutique.....	21
4.1 Objectifs	21
4.2 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	21
4.2.1 Traitement chez l'enfant	21
Tableau 2. Principaux traitements per os contenant du chlorure de potassium.	23
Tableau 3. Exemples de traitement per os contenant des sels de magnésium.	23
4.2.2 Traitement chez l'adulte	24
Tableau 4 : Aliments riches en potassium : équivalences en calories et sucre pour un apport de 500 mg de potassium élément (1 comprimé de KALEORID®).	26
Tableau 5 : Aliments riches en magnésium : équivalences en calories et sucre pour un apport de 100 mg de magnésium élément.	27
4.3 Recherche de contre-indications au traitement	28
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	28
4.5 Recours aux associations de patients	29
5 Suivi	29
5.1 Objectifs	29
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	29
5.3 Rythme et contenu des consultations	29
5.4 Examens complémentaires	30
Tableau 6 : Investigations éventuelles de complications	30

6	Situation particulière : GILTELMAN ET GROSSESSE	31
7	Situation particulière : la gestion péri-opératoire des personnes atteintes d'un syndrome de Gitelman	32
Annexe 1.	Liste des participants	34
Annexe 2.	Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients.....	35
Annexe 3.	Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique	36
Annexe 4.	Physiopathologie du syndrome de Gitelman.....	37
Annexe 5.	Médicaments hypokaliémiants et hypomagnésémiants.....	38
	Références bibliographiques	39

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
NCC	Na ⁺ -Cl ⁻ cotransporter - 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

Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome de Gitelman est un « syndrome de perte de sel (chlorure de sodium) ». Il reproduit cliniquement une prise de diurétique thiazidique (tel que l'hydrochlorothiazide) à dose importante, puisque c'est précisément le transporteur de chlorure de sodium, cible d'inhibition de ces diurétiques, qui est génétiquement inactivée dans la maladie. Le syndrome associe une perte urinaire de sodium, de potassium, de magnésium, associées à une hypocalciurie et une alcalose métabolique. Les principales manifestations cliniques du syndrome de Gitelman ne sont pas très spécifiques. Lors du premier examen, on note souvent une asthénie, des crampes, des paresthésies, voire des crises étiquetées « spasmophilie ». Lorsque cette symptomatologie se répète, ou lorsqu'elle est importante, le médecin peut être amené à prescrire un bilan sanguin qui révélera le signe biologique clé : une hypokaliémie. Mais le plus souvent, c'est une découverte fortuite à l'occasion d'un bilan biologique motivé pour une intervention chirurgicale, un suivi de grossesse ou toute autre pathologie qui révèle cette hypokaliémie. Chez l'enfant, le motif de découverte peut aussi être un retard de croissance et chez le patient un peu plus âgé, la découverte d'une chondrocalcinose sur l'imagerie articulaire.

Lors de la découverte de cette hypokaliémie, le bilan minimal doit inclure un bilan sanguin complémentaire (sodium, potassium, chlore, bicarbonate, calcium, magnésium, créatinine, et éventuellement osmolarité) et un bilan urinaire sur un échantillon d'urine contemporain de la prise de sang (pour la mesure de sodium, chlore, potassium, calcium, créatinine). Ce bilan permettra de déterminer si la perte de chlorure de sodium et potassium sont rénales ou extrarénales, si elles s'associent à une hypomagnésémie par perte rénale de magnésium (généralement marquée dans le syndrome de Gitelman), et de vérifier que la calciurie n'est pas augmentée. Lorsque le bilan confirme la suspicion clinique, le patient doit être orienté en néphrologie. Le diagnostic final sera fait en collaboration avec un service de génétique qui permettra de caractériser l'anomalie moléculaire.

La prise en charge thérapeutique consiste en une supplémentation en potassium et en magnésium. Les objectifs sont une kaliémie supérieure à 3 mmol/l et une magnésémie supérieure à 0,6 mmol/l. La supplémentation en chlorure de sodium n'est pas nécessaire dans la vaste majorité des cas chez l'adulte mais est parfois nécessaire dans les formes sévères de l'enfant. Les patients doivent être encouragés à avoir une alimentation riche en sel, potassium et magnésium, tout en respectant des apports caloriques adaptés à leur âge. Dans les formes sévères, l'utilisation de diurétiques épargneurs de potassium (spironolactone/éplérenone, amiloride), ou des AINS (indométacine) peut être envisagée.

Les traitements qui allongent le QT ou qui aggravent l'hypomagnésémie (exemple des inhibiteurs de la pompe à proton) ou l'hypokaliémie doivent être évités ou utilisés avec prudence.

Les spécialistes impliqués dans le suivi sont, pour les enfants, essentiellement un néphrologue pédiatre et un endocrinologue (pour le retard de croissance). Pour les adultes, ce sont un néphrologue, un cardiologue (en particulier en cas d'hypokaliémie profonde), un rhumatologue pour dépister et suivre une éventuelle chondrocalcinose, éventuellement un O.R.L. en cas de vertiges car le syndrome peut s'accompagner d'anomalies de l'oreille interne. Le recours à une diététicienne peut être très utile pour donner des conseils d'enrichissement de l'alimentation en potassium et en magnésium sans apport massif associé de sucre et de calories. En effet une hypokaliémie chronique prédispose à une résistance périphérique à l'insuline, voire au diabète chez l'adulte mais aussi plus rarement chez l'enfant.

Le médecin traitant sera également impliqué dans l'enquête familiale à la recherche des apparentés malades et pour l'étude de ségrégation des anomalies génétiques quand cela est indiqué. Mais surtout il joue un rôle important de suivi de proximité car une grande partie des symptômes (asthénie, crampes, paresthésies, troubles de concentration) peuvent altérer profondément la qualité de vie, la scolarité et l'insertion au travail. Il faudra donc accompagner le patient adulte dans son aménagement personnalisé au travail. Pour les enfants, il faudra

aménager le temps scolaire : la possibilité de faire une sieste à l'école, l'aménagement de la pratique sportive, l'enfant devant se reposer lorsqu'il est fatigué. Le jeune collégien présentant un retard de croissance devra être rassuré car celui-ci se corrigera très vraisemblablement à la puberté, qui peut être un peu plus tardive. Lorsque le retard de croissance est significatif, il peut être pris en charge par un néphrologue ou un endocrinologue pédiatre, avec le cas échéant l'administration d'hormone de croissance. Un soutien psychologique est souvent utile, et peut parfois s'avérer indispensable.

Après l'adolescence et jusqu'à l'âge de 30 ans, la maladie est généralement bien tolérée, mais les contraintes professionnelles et personnelles peuvent avoir un effet sur la tolérance et la symptomatologie. Chez la femme enceinte le traitement doit être ajusté car la kaliémie va baisser, et un lien avec le gynécologue chargé du suivi est important. Dès l'annonce de la grossesse, il faut de préférence arrêter un éventuel traitement par antagoniste de l'aldostérone qui est réservé aux situations d'impasse thérapeutique. Le Modamide peut être poursuivi à faible dose si son arrêt est mal toléré. Les parents doivent être informés que l'allaitement est possible, la composition du lait maternel étant normale. Le suivi sera celui d'une grossesse à risque, avec accès à une maternité de niveau 3 compte tenu du contexte de carence en potassium et magnésium. Il est important de rassurer les patientes car les grossesses se passent généralement bien, tant pour la maman que pour l'enfant.

Avec l'âge, les troubles électrolytiques et la déshydratation sont de plus en plus faciles à corriger, il peut même apparaître une hypertension artérielle (en particulier chez les patients ayant des comorbidités cardiovasculaires). Pour autant, le plus souvent, la clinique ne s'améliore pas, avec même une majoration de la fatigue, et l'apparition d'une chondrocalcinose. Cette dernière concerne fréquemment plusieurs articulations, et peut être très handicapante en raison des douleurs inflammatoires qu'elle peut induire. Il est rare que les patients puissent arriver à la retraite sans avoir besoin d'aménager leur poste de travail (télétravail, rythme régulier, absence de travail de nuit...), d'arrêts de travail répétés, d'une mise en invalidité partielle ou totale, etc. Cela concerne aussi bien les professions manuelles qu'intellectuelles. Cependant, certains patients restent pauci symptomatiques toute leur vie, d'autres se stabilisent lorsque les aménagements de leur vie quotidienne et/ou professionnelle sont mis en place.

Pour conclure, il est important d'accompagner le conjoint ou les proches qui ont également besoin de comprendre la maladie et ses conséquences pour mieux soutenir et entourer la personne atteinte de syndrome de Gitelman. Il est important d'orienter précocement les patients et leurs accompagnants vers les associations de patients. L'inscription sur les forums peut-être une aide, à condition qu'elle ne soit pas trop anxiogène.

Texte du PNDS

1 Introduction

Le syndrome de Gitelman (SG) est la tubulopathie héréditaire la plus fréquente. Sa prévalence, estimée entre 1 et 10/40 000, est plus fréquente dans les pays asiatiques. La fréquence des hétérozygotes dans la population générale est de 1 à 3%.

Le SG résulte d'un défaut de réabsorption rénale de chlorure de sodium dans le tube contourné distal (TCD), qui réabsorbe physiologiquement 5 à 7% du chlorure de sodium filtré par les glomérules. Le SG associe une perte de chlorure de sodium, une alcalose métabolique hypokaliémique, et le plus souvent une hypocalciurie et une hypomagnésémie. En effet, l'inhibition de la réabsorption de chlorure de sodium dans ce segment du néphron s'accompagne d'une inhibition de la réabsorption de magnésium et d'une augmentation de la réabsorption de calcium.

Les signes biologiques résultent de ce défaut de réabsorption rénal du chlorure de sodium qui conduit à une déplétion sodée et une hypovolémie chronique. Celle-ci entraîne une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone avec pour conséquence une stimulation de la réabsorption du sodium dans le tube collecteur accompagnée d'une sécrétion de potassium et de proton, à l'origine de l'alcalose hypokaliémique.

Le SG, qui a une transmission autosomique récessive, est dû à des variations pathogènes bi-alléliques dans le gène *SLC12A3* codant pour le cotransporteur luminal sodium-chlore NCC. Ce cotransporteur qui permet le transport de ces ions du liquide tubulaire vers la cellule (membrane apicale) du TCD est la cible des diurétiques thiazidiques.

Le SG peut être diagnostiqué à tout âge mais il est plus fréquemment détecté chez l'adolescent et l'adulte jeune. Le diagnostic est souvent effectué après la découverte fortuite d'une hypokaliémie ou une hypomagnésémie ou devant des manifestations cliniques associées à ces deux anomalies électrolytiques : fatigue, crampes, faiblesse musculaire, crises de tétanie, etc. L'interrogatoire du patient retrouve de manière fréquente une appétence pour le sel.

Des anomalies moléculaires d'autres protéines impliquées dans la réabsorption de chlorure de sodium dans le tube contourné distal (canaux chlorure et potassiques basolatéraux), ou dans la régulation de la fonction de la pompe sodium/potassium basolatérale (facteur de transcription HNF1 β) peuvent se présenter avec les mêmes caractéristiques qu'un SG (phénocopies), raisons pour lesquelles une analyse détaillée des manifestations cliniques et de l'histoire familiale est importante pour le diagnostic différentiel.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de **syndrome de Gitelman**. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de syndrome de Gitelman. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS 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).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (www.filiereorkid.com).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

L'évaluation initiale aura pour but d'établir le diagnostic positif et différentiel de l'hypokaliémie, d'enclencher le diagnostic génétique, l'annonce de la maladie, de ses complications éventuelles et des prises en charge possibles.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic est évoqué par le médecin pédiatre ou adulte, généralement néphrologue, documentant un phénotype de perte rénale en chlorure de sodium, potassium et magnésium sans hypercalciurie. Le syndrome de Gitelman est confirmé par l'analyse génétique, mettant en évidence des variations pathogènes bi-alléliques du gène *SLC12A3* (homozygote ou hétérozygote composite) codant pour le cotransporteur Na-Cl du tube contourné distal.

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Chez l'enfant comme chez l'adulte, la maladie est souvent révélée par une hypokaliémie découverte fortuitement à l'occasion d'un bilan sanguin pour une pathologie intercurrente, un bilan préopératoire, un dépistage familial à partir d'un cas index ou lors d'une grossesse chez la femme.

Il existe une très forte variabilité phénotypique dans le syndrome de Gitelman (SG). Elle peut être expliquée par le génotype et l'existence de nombreux facteurs modificateurs : l'environnement génétique, le sexe, des mécanismes de compensations tubulaires plus ou moins efficaces, l'environnement dont les habitudes sodées alimentaires. Les symptômes du SG sont très variables d'un individu à un autre mais aussi à l'intérieur d'une même famille.

Le diagnostic est le plus souvent posé à l'adolescence ou à l'âge adulte mais peut être évoqué dès l'enfance voire dès la période néonatale.

Chez l'enfant, le diagnostic peut être posé avant l'âge de 6 ans, classiquement sur un retard de croissance staturo-pondérale, parfois un syndrome polyuro-polydipsique. A l'adolescence, surtout chez le garçon, le diagnostic est évoqué devant un retard de croissance associé avec un retard pubertaire. Ce retard de croissance alerte le clinicien et déclenche un bilan biologique et une consultation avec généralement un pédiatre endocrinologue. C'est donc souvent avec retard que le patient est référé à un néphrologue pédiatre. La lecture attentive du ionogramme sanguin doit permettre de limiter l'errance diagnostique des patients pédiatriques.

Un élément central de l'interrogatoire en faveur du diagnostic est l'avidité pour le sel (consommation importante d'aliments très salés), généralement marquée et précoce, dès la petite enfance. Elle s'associe souvent à une augmentation modérée de la soif sans vraie polyurie mais avec une nycturie (une, voire plusieurs mictions nocturnes).

Les patients peuvent présenter des signes en lien avec une déshydratation extra-cellulaire : tachycardie, palpitations. Si la pression artérielle est généralement normale ou modérément abaissée, il a été décrit une fréquence inattendue d'hypertension artérielle dans des séries de patients adultes atteints de syndrome de Gitelman. Une hypertension artérielle, bien qu'inhabituelle, ne doit donc pas faire exclure le diagnostic de syndrome de Gitelman.

Les signes d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie se manifestent par une symptomatologie sensitive et musculaire souvent riche, peu spécifique, mais pouvant avoir un impact négatif sur la qualité de vie : une asthénie chronique, une fatigabilité musculaire, des crampes, des paresthésies, des signes digestifs (douleurs abdominales-constipation). Certains patients ont un phénotype plus sévère avec des crises de tétanie, des syncopes, ou plus rarement une arythmie ventriculaire ou encore une rhabdomyolyse.

Chez l'adulte, la maladie peut également se révéler par des douleurs articulaires dues aux dépôts de calcium dans les articulations (chondrocalcinose) ou par une crise de tétanie en lien souvent avec une activité physique intense qui fait découvrir une hypokaliémie sévère.

Tableau 1 : Les principales manifestations cliniques rencontrées dans le SG sont résumées ci-dessous.

Fréquence	Manifestations
> 50% des patients	Appétence pour le sel, Fatigue, Crampes, fatigabilité musculaire, Vertiges, Nycturie, Polydipsie.
20 à 50% des patients	Malaise syncopal, Palpitations, Hypotension, Allongement de l'intervalle QT, Paresthésies, Tétanie, Spasme carpopédial, Polyurie, Arthralgie, Épisodes fébriles inexplicables (enfants), Chondrocalcinose (adulte)
< 20% des patients	Retard de croissance staturo-pondéral, Retard pubertaire, Vomissements, Constipation, Énurésie, Paralysie
rare	Tachycardie, Extrasystoles, Arythmies ventriculaires, Rhabdomyolyse, Flou visuel

La présence de ces manifestations en particulier l'appétence pour le sel, le retard de croissance staturo-pondérale chez l'enfant, les crampes et fatigabilité musculaire doivent conduire le médecin référent à effectuer un ionogramme sanguin comprenant en première intention un dosage de la natrémie, kaliémie, chlorémie, bicarbonatémie, magnésémie et un dosage de la rénine plasmatique.

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

3.4.1 Chez l'enfant

► Diagnostic biologique

Les signes biologiques résultent d'un défaut de réabsorption du chlorure de sodium dans le tube contourné distal du rein qui conduit à une déplétion sodée et une hypovolémie chronique. Celle-ci entraîne une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone avec pour conséquence une stimulation de la réabsorption du sodium dans le tube collecteur accompagnée d'une sécrétion de potassium et de protons, à l'origine de l'alcalose hypokaliémique. Typiquement les patients se présentent dans la deuxième partie de l'enfance avec une hypokaliémie et une alcalose hypochlorémique souvent découvertes fortuitement. Celles-ci s'accompagnent le plus souvent d'une hypomagnésémie, qui n'apparaît parfois que dans la deuxième décennie de la vie, et d'une hypocalciurie. L'hypocalciurie différencie le SG du syndrome de Bartter dans lequel la calciurie est augmentée. Elle explique l'absence de néphrocalcinose et de maladie lithiasique dans le SG. Des examens biologiques sanguins et urinaires simples permettent d'établir un diagnostic de syndrome de Gitelman, qui pourra être confirmé secondairement par les analyses génétiques.

Examens sanguins

- Ionogramme sanguin, réserve alcaline, magnésémie, protidémie
- Créatininémie
- Osmolarité sanguine
- Rénine, aldostérone

Examens urinaires : à faire sur miction de façon SIMULTANEE aux examens sanguins (sinon ils ne seront pas interprétables, l'excrétion normale des solutés ne s'interprétant qu'en fonction de l'équilibre ou du déséquilibre sanguin)

- Ionogramme urinaire, créatininurie
- Osmolarité urinaire
- Calciurie
- Magnésurie

D'autres examens biologiques doivent être faits afin d'éliminer d'autres tubulopathies plus complexes (résultats attendus normaux)

- Calcémie, phosphorémie
- Uricémie
- Glycosurie
- Protéinurie

Les signes biologiques (fréquemment identifiés de façon fortuite) caractéristiques du syndrome de Gitelman sont communs aux adultes et aux enfants. Ils associent :

- Une hypokaliémie chronique < 3.5 mmol/l (souvent < 3.0 mmol/l) avec kaliurèse inadaptée, évaluée par soit par la kaliurèse > 40 mmol/24h sur un recueil urinaire de 24h, soit sur échantillon, par un Gradient Transtubulaire de Potassium supérieur à 3 [GTTK = $(KU \cdot osmoP) / (KP \cdot OsmoU)$]¹ ou plus simplement par un rapport potassium sur créatinine urinaire $> 2,0$ mmol/mmol. Ces deux modes d'expression permettent de s'affranchir des modifications de concentration/dilution des urines
- Une alcalose métabolique (réserve alcaline > 26 mmol/l) ou au moins l'absence d'acidose, associée à l'hypokaliémie
- Une perte de sodium : déplétion sodée avec natriurèse conservée : natriurèse > 20 mmol/24h ou > 20 mmol/l ou une excrétion fractionnelle de Sodium $> 1\%$ ($FE Na = U Na \times Pcréat / Ucréat \times P Na$)
- Une rénine plasmatique (concentration de rénine active ou activité rénine) augmentée et aldostéronémie normale ou augmentée selon la kaliémie (compte tenu de l'effet freinateur de l'hypokaliémie sur la sécrétion d'aldostérone)
- Absence de déplétion chlorée (fraction d'excrétion du Chlore $> 0,5\%$ ou chlorurie > 20 mmol/24h). Une hypomagnésémie (< 0.7 mmol/l) avec fuite rénale de magnésium (Fraction excrétée de Mg $> 4\%$) qui peut ne pas être présente, en particulier chez l'enfant jeune.
- Hypocalciurie (rapport calcium-créatinine sur échantillon < 0.2 mmol/mmol soit 0.07 mg/mg) dans un contexte habituel d'apports en NaCl normaux voire augmentés (fraction d'excrétion du Chlore $> 0,5\%$ et natriurèse non basse).

A noter que le pouvoir maximal de concentration des urines est souvent normal, mais que les patients présentent souvent une polyurie nocturne (parfois accompagnée d'énurésie).

► **Diagnostiques différentiels chez l'enfant**

Causes extra-rénales d'alcaloses métaboliques hypokaliémiques :

- Les pertes digestives chroniques de potassium par diarrhée chronique ou prise de laxatifs peuvent entraîner une hypokaliémie mais, contrairement à ce qui est observé dans le syndrome de Gitelman, l'excrétion urinaire de sodium et potassium sont basses

¹ Osmo P et u : osmolarités plasmatiques et urinaires ; K P et KU : concentrations plasmatiques et urinaires de potassium

Alcaloses métaboliques hypokaliémiques en rapport à une déplétion chlorée :

- Les vomissements (parfois occultes chez les adolescents ayant un trouble alimentaire) ou l'aspiration gastrique entraînent une hypokaliémie associée à une alcalose métabolique hypochlorémique. Ce tableau est caractérisé par une chlorurie effondrée (<40 mmol/L).
- A ces causes acquises fréquentes s'associent deux maladies rares : la mucoviscidose et diarrhée chlorée congénitale : ces pathologies peuvent mimer un syndrome de Bartter/Gitelman mais sont des tableaux de déplétion chlorée par diminution de la réabsorption (diarrhée chlorée congénitale) ou augmentation de la sécrétion digestive de chlore (Mucoviscidose). Comme dans les autres tableaux de déplétion chlorée, la perte de potassium est en réalité rénale.

Causes acquises d'alcalose métabolique hypokaliémique avec hypomagnésémie sans déplétion chlorée :

- Tubulopathie iatrogène par prise de diurétiques thiazidiques ou de furosémide : parfois très difficile à diagnostiquer et rare chez l'enfant (syndrome de Münchhausen). La réalisation à plusieurs reprises au cours du suivi, d'un ionogramme des urines de 24 heures, paraît un élément utile pour éliminer une prise cachée de diurétiques/agents pharmacologiques à action diurétique (infusions diverses...) complété par des dosages médicamenteux.
- SG auto-immun : Certaines pathologies auto-immunes (syndrome de Gougerot-Sjögren, sarcoïdose) peuvent être responsables d'un tableau de Gitelman acquis auto-immun. Elles sont rares chez l'enfant.
- Hyperminéralocorticismes et tableaux associés avec hypokaliémie par perte rénale de potassium. Contrairement au SG la pression artérielle est augmentée et la rénine basse. Ces tableaux sont également rares chez l'enfant.
- La présence d'une acidose métabolique est un élément biologique en forte défaveur du diagnostic de syndrome de Gitelman : elle oriente vers une acidose tubulaire d'origine génétique ou acquise (auto-immune, toxique ou iatrogène) ou des diarrhées/prises de laxatifs occultes avec un trou anionique urinaire respectivement positif et négatif.

Tubulopathies congénitales avec perte de sel et hypokaliémie :

Chez l'enfant, les diagnostics différentiels sont essentiellement d'autres tubulopathies héréditaires qui sont détaillées **dans le chapitre génétique**. En particulier, celles qui ont un tableau clinique très proche. Ainsi le principal diagnostic différentiel est le syndrome de Bartter de type 3 (anomalies du gène *CLCNKB*) mimant parfaitement le SG avec un phénotype souvent plus sévère.

3.4.2 Chez l'adulte

► Le diagnostic biologique du syndrome de Gitelman chez l'adulte

Les signes biologiques résultent comme chez l'enfant d'un défaut de réabsorption du sodium dans le tube contourné distal. Ces signes sont superposables à ceux décrits précédemment chez l'enfant.

► Diagnostic différentiel du syndrome de Gitelman chez l'adulte

La démarche diagnostique repose sur la découverte, chez un adulte normo-tendu, d'une hypokaliémie chronique (ou persistante si absence d'antécédents) associée à une alcalose métabolique. Il existe de façon constante une élévation de la rénine plasmatique en rapport avec la

déplétion sodée. La présence d'une hypertension artérielle est inhabituelle mais ne permet cependant pas d'écarter le diagnostic en particulier chez des patients ayant une morbidité cardiovasculaire (obésité, diabète notamment).

Devant ce tableau clinique et biologique, les principaux diagnostics différentiels à évoquer sont les vomissements ou une prise cachée de diurétiques, le syndrome de Dent et exceptionnellement le syndrome de Bartter qui est généralement diagnostiqué dans l'enfance.

La réalisation à plusieurs reprises au cours du suivi, d'un ionogramme des urines de 24 heures, paraît un élément utile pour éliminer des vomissements ou une prise cachée de diurétiques/agents pharmacologiques à action diurétique (infusions diverses...). La natriurèse alterne entre des valeurs élevées voire très élevées et des (très) valeurs basses correspondant à l'arrêt des vomissements et/ou de la prise médicamenteuse.

Les vomissements cachés chez un adulte ayant un trouble des conduites alimentaires seront évoqués dans le cas d'apports en osmoles faibles calculés dans les urines de 24 heures. Dans les tableaux de déplétion chlorée (perte d'HCl par voie digestive) la perte d'acide équivaut à un gain de bicarbonate éliminé par voie urinaire avec du sodium et du potassium. Le bicarbonate urinaire n'est pas dosé mais la présence urinaire de cet anion est indirectement détectée par une quantité importante de sodium et potassium dans les urines, au total très supérieur au chlore urinaire qui est effondré.

Le furosémide, diurétique le plus souvent consommés lors de prises occultes pour « maigrir » ou pour cause d'œdèmes cycliques « idiopathiques » sera évoqué chez des adultes ayant un profil psychologique particulier.

Les tubulopathies héréditaires mimant le syndrome de Gitelman sont plus rares chez l'adulte et sont détaillées dans le chapitre génétique.

3.5 Évaluation de la sévérité/extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic

3.5.1 Troubles ioniques et conséquences

Le syndrome de Gitelman a une présentation et une évolution plus favorable que le syndrome de Bartter.

Troubles ioniques

Comme vu précédemment, les patients pédiatriques ou adultes atteints de syndrome de Gitelman ont classiquement une appétence prononcée pour le sel et les aliments salés mais n'ont habituellement pas de syndrome polyuro-polydipsique ni de signe clinique ou biologique d'hypovolémie chronique (hémococoncentration, tachycardie, baisse de la pression artérielle). Le risque d'épisode de déshydratation extracellulaire aiguë existe mais c'est une complication relativement rare dans l'évolution d'un syndrome de Gitelman, et survenant de façon exceptionnelle dans la petite enfance. La symptomatologie est en rapport avec les troubles ioniques (hypokaliémie et hypomagnésémie marquées) : fatigabilité, faiblesse musculaire, crampes, plus rarement crises de tétanie ou paresthésies, parfois nycturie ou énurésie chez l'enfant. Les troubles digestifs favorisés par les anomalies ioniques sont fréquemment rapportés en particulier constipation et douleurs abdominales modérées.

Fonction rénale

Contrairement à ce qui est vu dans certaines formes de syndrome de Bartter, la calciurie est basse et il n'y a pas de néphrocalcinose dans le syndrome de Gitelman. La fonction rénale est toujours normale dans l'enfance.

Troubles cardiaques

Les complications cardiaques liées à l'hypokaliémie ont assez exceptionnellement une traduction clinique chez les patients pédiatriques mais le risque d'anomalies de l'électrocardiogramme (onde U, onde T inversée, allongement de l'intervalle QT) doit systématiquement être évalué. Un électrocardiogramme doit être réalisé chez tous les patients (le patient doit avoir en sa possession un ECG de référence avec la valeur concomitante de kaliémie). En présence de QT long : rechercher une autre cause au QT long (médicaments favorisants, origine génétique), insister sur la supplémentation orale en K et Mg, répéter l'ECG, contre-indiquer les sports de compétition. Des arythmies, atriales et/ou ventriculaires peuvent survenir. Des explorations complémentaires (holter-ECG, épreuve d'effort, échocardiographie) doivent être réalisées selon le contexte.

Asthénie

L'asthénie est une manifestation clinique majeure du syndrome de Gitelman. Elle détermine en grande partie l'altération de la qualité de vie des patients et doit être combattue par une hygiène de vie sans faille et des mesures d'adaptation de la vie au travail et à l'école. L'information des accompagnants familiaux est très importante pour faire comprendre le lien entre ce symptôme et la maladie et la nécessité d'un soutien bienveillant.

Troubles neuromusculaires

Des troubles musculaires et neurologiques, tels que paresthésies, faiblesse musculaire, voire rhabdomyolyse, peuvent être secondaires aux désordres électrolytiques. Des calcifications des noyaux gris centraux (visualisées par un TDM cérébral) ont été décrites chez des patients atteints d'un syndrome de Gitelman. Les troubles électrolytiques peuvent compromettre les performances scolaires (asthénie, difficulté de concentration).

Métaboliques

Une résistance périphérique à l'insuline dans le syndrome de Gitelman a été décrite et des tableaux d'intolérance glucidique et de diabète ont été rapportés y compris chez des patients pédiatriques.

Pression artérielle

La pression artérielle augmente avec l'âge et une hypertension artérielle peut apparaître, décrite vraisemblablement à tort comme une complication du syndrome. Sa présence chez un sujet adulte (en particulier après 40 ans) ne doit donc pas faire exclure le diagnostic.

Troubles de la croissance

Comme dit précédemment, le retard de croissance est la cause de découverte la plus fréquente chez l'enfant et notamment le garçon. Ce retard de croissance parfois sévère peut durer plusieurs années et est habituellement associé à un retard pubertaire mais celui-ci est le plus souvent réversible, partiellement ou complètement, par le traitement. Un retard statural et pubertaire doit donc faire réaliser une radiographie du poignet gauche de face, pour évaluer l'âge osseux et donc la maturation osseuse.

La taille à l'âge adulte après diagnostic de syndrome de Gitelman dans l'enfance peut être inférieure à la taille cible génétique mais sera le plus souvent dans les limites de la normale.

La physiopathologie du retard de croissance dans le syndrome de Gitelman n'est pas complètement élucidée : la perte de chlorure de sodium, l'hypokaliémie, l'alcalose métabolique et un degré variable de polyurie pourrait participer au retard de croissance. Il a d'autre part été rapporté certaines observations où le syndrome de Gitelman était associé à un déficit en hormone de croissance (GH) répondant bien au traitement par GH². De façon intéressante, il a été montré qu'un traitement par GH dans le syndrome de Gitelman pouvait se révéler bénéfique dans la correction de l'hypomagnésémie. En cas de retard de croissance sévère et persistant malgré un

² Des données expérimentales ont suggéré que la déplétion potassique pouvait avoir un effet négatif sur la croissance via une altération des niveaux circulants de GH et d'insulin-like growth factor 1 (IGF-1). Il a été également suggéré dans un modèle animal que l'hypomagnésémie pouvait jouer un rôle dans la régulation de l'axe GH/IGF1, possiblement via une augmentation des taux de FGF-23

bon contrôle des anomalies biologiques, un traitement par GH peut être discuté en RCP même en absence de déficit en GH confirmé par un test de stimulation.

Dépôts de pyrophosphate de calcium

► Chondrocalcinose

La chondrocalcinose consiste en des dépôts de pyrophosphate de calcium qui apparaissent physiologiquement en l'absence de pathologie particulière à un âge avancé (après 70 ans). Dans le syndrome de Gitelman, elle survient de manière précoce en raison de la carence en magnésium qui est un facteur de risque bien connu de cette pathologie. Des calcifications peuvent survenir dès l'âge de 30 ans mais ce n'est généralement qu'après 40 ans que la pathologie est cliniquement parlante. Les cristaux se localisent avec une fréquence élevée dans la colonne cervicale où peuvent provoquer des douleurs cervicales inflammatoires pouvant irradier dans les bras. Les autres localisations, par ordre décroissant de fréquence sont les genoux, les poignets, les chevilles, les articulations temporo mandibulaires, les épaules, les hanches, les coudes. Des calcifications scléro-choroïdiennes, pouvant être suspectées par un scotome ou une baisse de l'acuité visuelle, seront diagnostiquées par un examen ophtalmologique avec fond d'œil dilaté, voire une échographie oculaire ou une angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine.

Le traitement de la crise de douleur articulaire repose sur l'administration d'anti-inflammatoires stéroïdiens et de colchicine. Le traitement de fond de la chondrocalcinose repose sur une faible dose continue de colchicine. Les formes très virulentes provoquant des douleurs inflammatoires importantes et répétées, en particulier lorsqu'elles sont résistantes aux anti-inflammatoires, doivent faire discuter l'administration d'anticorps anti-interleukine 1 ou anti-interleukine 6. Un suivi rhumatologique régulier est souhaitable chez ces patients en coordination avec le néphrologue.

À noter que les crises de goutte sont apparemment plus fréquentes chez les patients atteints de SG que dans la population générale, en rapport avec une hyperuricémie. Lorsque la localisation semble en faveur de ce diagnostic, il est important de pratiquer une ponction articulaire pour regarder la nature des cristaux en cause. La surveillance de l'uricémie est également importante chez ces patients.

3.5.2 Vertiges

De nombreux patients atteints du syndrome de Gitelman souffrent de vertiges. Ceux-ci sont généralement attribués à une hypotension orthostatique secondaire à la perte en sel. Cependant les vertiges ne sont pas toujours dépendants de la position et une étude a récemment mis en évidence une fréquence anormalement élevée de dysfonction vestibulaire. Initialement décrit pour être uniquement exprimé dans le tubule rénal, le co-transporteur NCC a ultérieurement été mis en évidence dans le tissu osseux et plus récemment dans la partie médiale du sac endolymphatique de l'oreille interne. Il semble à ce site, avec d'autres transporteurs de sel, contribuer à réguler la pression et/ou le volume de l'endolymphe. L'hypothèse faite est que l'inactivation de NCC puisse entraîner un hydrope vestibulaire (dilatation de l'espace endolymphatique) à l'origine des vertiges observés chez certains patients atteints de syndrome de Gitelman.

Examen clinique vestibulaire :

Une consultation ORL est nécessaire pour tout patient présentant un syndrome de Gitelman et décrivant des vertiges.

L'examen ORL clinique comporte :

- La recherche, à l'interrogatoire, d'une hypoacousie, de sensation d'oreille bouchée, d'acouphènes associés aux vertiges, (triade clinique de la maladie de Ménière). Recherche de céphalées associées évoquant une migraine vestibulaire.
- Un examen neurologique complet (recherche d'une atteinte des paires crâniennes, d'un syndrome cérébelleux) afin d'éliminer une étiologie centrale aux vertiges.
- Une manœuvre de Dix-Hallpike afin de rechercher un vertige positionnel paroxystique bénin
- Une évaluation de la marche (test de Romberg, de Fukuda)
- Une vidéonystagmoscopie : recherche d'un nystagmus spontané, ou provoqué par l'épreuve du Head Shaking Test

Examens paracliniques :

Les examens complémentaires ORL permettent de confirmer la présence d'un dysfonctionnement vestibulaire et d'en évaluer l'intensité. Ils comportent :

- Audiométrie tonale, vocale, tympanométrie à la recherche d'une hypoacousie
- Évaluation de la fonction vestibulaire à différentes fréquences
 - Hautes fréquences : Vidéo Head Impulse Test
 - Moyennes et basses fréquences : vidéonystagmographie (épreuves cinétiques et caloriques)

Imagerie :

En cas de vertiges avec un examen ORL évoquant un dysfonctionnement vestibulaire, une IRM des conduits auditifs internes, de la fosse cérébrale postérieure et des angles ponto-cérébelleux, avec injection de gadolinium et acquisition des séquences IRM 4 heures plus tard est prescrite. Cet examen permet parfois d'identifier un hydrops.

Traitements et suivi ORL :

Chez les patients souffrant de vertiges, un traitement par Bétahistine (24mg x2 par jour) est proposé. Ce médicament est un analogue de l'histamine qui agit sur les systèmes neuronaux impliqués dans la réhabilitation après une atteinte vestibulaire. Durant les crises vertigineuses est proposé également un traitement par Acétylleucine (Tanganil). Il s'agit d'un dérivé d'acides aminés essentiels naturels, qui augmente la compensation vestibulaire centrale en cas de symptomatologie vertigineuse aiguë. En cas de refus des traitements médicamenteux ou de mauvaise tolérance de ceux-ci, il est possible de proposer un traitement par rééducation vestibulaire réalisée par un kinésithérapeute spécialisé. Enfin, les traitements médicamenteux anti vertigineux sont à adapter en fonction de l'évolution des symptômes lors du suivi ORL bi-annuel.

En conclusion, l'atteinte vestibulaire jusqu'à récemment méconnue est actuellement considérée comme une manifestation extra-rénale du syndrome de Gitelman. Elle nécessite une prise en charge ORL et un suivi spécialisé des patients.

3.6 Diagnostic génétique

Comme décrit dans l'introduction, le SG est dû à des variations perte de fonction dans le gène *SLC12A3* codant pour le co-transporteur Na-Cl du tube contourné distal. La confirmation du diagnostic repose sur la détection des anomalies bi-alléliques dans ce gène. Il s'agit de la tubulopathie héréditaire la plus fréquente dont la prévalence est estimée entre 1:10.000 et 1:40.000 selon la population étudiée.

Il existe d'autres tubulopathies héréditaires qui sont des phénotopies du syndrome de **Gitelman** ; ces anomalies font partie du diagnostic différentiel mais le diagnostic clinique initial chez ces patients est souvent celui d'un syndrome de Gitelman. Ces anomalies **sont** : le syndrome de Bartter de type 3, les altérations électrolytiques associées à des anomalies du gène *HNF1β*, l'hypomagnésémie autosomique dominante due à des variations pathogènes du gène *FXD2*, le syndrome EAST du a des variations pathogènes du gène *KCNJ10*, et des anomalies dans deux gènes mitochondriaux codant pour les ARN de transfert de l'isoleucine et la phénylalanine (MT-TI et MT-TF). Dans ce contexte la confirmation est importante du point de vue clinique et génétique pour les raisons suivantes :

- La confirmation du diagnostic de SG ou d'une des maladies qui sont des phénotopies de ce syndrome.
- La mise en place d'un suivi adapté selon le diagnostic génétique (SG ou phénotopie).
- Le conseil génétique (voir chapitre).

Les principales particularités des maladies phénotopiant un SG sont décrites ci-dessous :

- Syndrome de Bartter de type 3 (SB3): ce syndrome, dû à des variations bi-alléliques du gène *CLCNKB*, présente une grande variabilité phénotopique. Environ 50% des cas présentent un SB classique, 25 % un SB anténatal et chez les 25% restants, la présentation est plus proche d'un syndrome de Gitelman. Il est caractérisé par une alcalose métabolique hypokaliémique et une déplétion chlorée marquée. Les troubles ioniques sont souvent plus marqués et les besoins en sel, potassium, magnésium sont souvent plus importants que dans le SG. L'hypercalciurie et la néphrocalcinose ne sont pas constantes, mais une hypercalciurie et une polyurie-polydipsie orientent vers un SB3. Cette sévérité variable et l'hypochlorémie observée sont probablement dues à l'expression du canal chlore ClC-Kb dans la branche large ascendante, dans le tubule contourné distal et dans le canal collecteur. Quand la population globale de SG est considérée, le SB3 représente aux alentours de 3% des cas.
- Anomalies moléculaires du gène *HNF1B*: ce gène code pour le facteur de transcription HNF1β et dans environ 50% des cas il existe une tubulopathie avec hypomagnésémie et moins fréquemment hypokaliémie et hypocalciurie mais sans perte de chlorure de sodium. Il a été démontré que HNF1β régule l'expression de la sous-unité γ de la pompe Na⁺-K⁺-ATPase basolatérale codée par le gène *FXD2* dont l'activité est cruciale pour le transport transépithélial dans le tube contourné distal. Les anomalies électrolytiques peuvent être les premières manifestations mais d'autres manifestations sont associées aux anomalies du gène *HNF1β* à l'état hétérozygote, incluant: des anomalies pancréatiques (avec un diabète de type II du sujet jeune MODY5), des anomalies de développement rénal (kystes, dysplasies, uropathies) et du développement urogénital chez la femme ou une stérilité chez l'homme et des anomalies hépatiques.
- Des anomalies du gène *FXD2* ont été décrites initialement comme causes d'une hypomagnésémie isolée à transmission autosomique dominante; néanmoins dans la description des nouveaux cas une tubulopathie similaire au SG a été décrite.

- Le syndrome EAST (epilepsy ataxia sensorineural deafness tubulopathy) ou SeSAME (seizures sensorineural deafness ataxia intellectual (mental) disability and electrolyte imbalance) est dû à des mutations bi-alléliques inactivatrices du gène *KCNJ10* codant pour le canal potassique Kir4.1. Il associe une tubulopathie en tout point similaire à un SG (hypokaliémie, alcalose métabolique, hypomagnésémie et hypocalciurie) et un tableau neurologique avec des convulsions, une ataxie, un déficit intellectuel et une surdité neurosensorielle. Ce canal potassique basolatéral a comme fonction le recyclage du potassium entré dans la cellule par la Na⁺-K⁺-ATPase. Sa perte de fonction diminue le potentiel de membrane et la sortie basolatérale de Cl⁻. L'augmentation intracellulaire du Cl⁻ qui en résulte est responsable d'une inhibition de la phosphorylation de NCC.
- Finalement, il a été décrit récemment des anomalies dans deux gènes mitochondriaux codant pour les ARN de transfert de l'isoleucine et de la phénylalanine (*MT-TI* et *MT-TF*) chez des patients avec un phénotype de SG. Ces anomalies sont associées à une altération de la fonction mitochondriale et en conditions expérimentales l'inhibition du complexe IV de la chaîne respiratoire est associée à une diminution de la phosphorylation et de l'activité de NCC.

D'autres tubulopathies responsables de fuite rénale de potassium ou magnésium peuvent être considérées dans le diagnostic différentiel du syndrome de Gitelman

Autres tubulopathies héréditaires responsables d'hypokaliémie :

- Le syndrome de Dent est un diagnostic différentiel à ne pas méconnaître, avec parfois un tableau biologique d'hypokaliémie très profonde associée à une alcalose métabolique. Il s'agit d'une tubulopathie proximale caractérisé par une protéinurie tubulaire (protéinurie de bas poids moléculaire), pouvant dépasser 1g/jour, des altérations variables des fonctions de la cellule proximale (fuite rénale des phosphates, aminoacidurie, glycosurie), une hypercalciurie, une néphrolithiase, une néphrocalcinose et une insuffisance rénale progressive feront évoquer le diagnostic

Le syndrome HELIX, due à des variations bi-alléliques perte de fonction de la claudine-10. Il s'agit d'une tubulopathie par perte de chlorure de sodium avec hypokaliémie et calciurie basse. En revanche, la magnésémie est dans les valeurs hautes de la normale et les patients présentent des manifestations extrarénales touchant la peau et les glandes exocrines (hypohydrose généralisée, ichtyose, intolérance à la chaleur, dysfonctionnement des glandes lacrymales, et xérostomie.

Autres tubulopathies héréditaires responsables d'hypomagnésémie :

- Dans l'hypomagnésémie avec hypercalciurie et néphrocalcinose (mutations bi-alléliques de la claudine-16 ou de la claudine-19). La kaliémie est normale, Il n'existe pas de perte de chlorure de sodium et la calciurie est augmentée. La pathologie peut être associée à des signes oculaires (mutations de la claudine-19)

Méthodes d'analyses

La méthode de choix dans les laboratoires de diagnostic est aujourd'hui l'analyse simultanée de régions codantes du gène *SLC12A3* et des gènes du diagnostic différentiel avec le séquençage à haut débit. Les variations de séquence pathogènes sont des variations ponctuelles localisées dans toutes les régions du gène *SLC12A3*, ainsi que des grands réarrangements. La plupart des patients sont hétérozygotes composites (une variation différente dans chaque copie du gène). Après analyse de régions codantes et recherche de grands réarrangements, une seule variation hétérozygote est détectée chez 15 à 20% des cas selon les séries. Il est possible que dans ces cas, la deuxième variation siège dans des régions régulatrices ou dans les introns qui ne sont pas analysés en routine.

En cas d'absence de variation dans le gène *SLC12A3* chez un patient avec phénotype compatible, il est recommandé de rechercher des anomalies ponctuelles ou des grands réarrangements dans les gènes donnant un phénotype similaire au SG en prenant en compte le contexte clinique et/ou familial. On cherchera ainsi des variations bi-alléliques du gène *CLCNKB*, des variations hétérozygotes dans les gènes *HNF1 β* ou *FXVD2*, des variations bi-alléliques du gène *KCNJ10*, et des variations homoplasmiques des gènes mitochondriaux *MT-TI* et *MT-TF*.

Malgré l'analyse de tous les gènes, entre 8 et 10% de cas avec phénotype de SG n'ont pas de confirmation génétique.

3.7 Annonce du diagnostic et Conseil génétique

Après la confirmation génétique, les modalités de l'annonce du diagnostic devront être adaptées à chaque situation. L'annonce en pédiatrie doit comporter une consultation de génétique ou de néphrologie pédiatrique avec un professionnel connaissant bien la maladie. Elle doit se faire également dans un lieu dédié, en présence des deux parents et de l'enfant et en prenant tout le temps nécessaire pour expliquer et répondre aux questions. Lors de cette consultation, les aspects suivants seront progressivement abordés : (1) le mode de transmission de la maladie ; (2) le pronostic et les complications à court et long terme et (3) l'organisation du suivi médical et la mise en place d'un réseau de soins autour du patient et de sa famille en lien avec le médecin traitant et les autres spécialistes (généticien, néphrologue, endocrinologue, rhumatologue, etc..) et les acteurs médico-sociaux.

Les mêmes caractéristiques sont à prendre en compte chez un adulte avec une consultation dédiée (en présence d'un proche si l'adulte le désire) avec un généticien ou un néphrologue adulte connaissant bien la maladie.

Après consultation de conseil génétique, un diagnostic chez les apparentés peut être proposé en incluant : (1) l'analyse chez les parents pour confirmer que les variations détectées siègent sur des allèles différents ; (2) un diagnostic chez un apparenté présentant des manifestations cliniques de SG. L'analyse du conjoint d'un individu atteint est proposée quand il existe un lien de parenté.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

La prise en charge thérapeutique a trois objectifs : corriger les troubles ioniques, prévenir leurs complications et ne pas nuire par des suppléments en potassium et magnésium qui provoqueraient des diarrhées contre productives ou induiraient des ulcères gastriques.

Le traitement du retard de croissance, de la chondrocalcinose et des vertiges par atteinte vestibulaire sont traités dans le chapitre 3.5.

4.2 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

4.2.1 Traitement chez l'enfant

L'objectif du traitement est de lutter contre la déplétion sodée et la stimulation secondaire du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), elle-même responsable de la fuite potassique. Outre l'équilibre électrolytique, il existe un enjeu de croissance notamment dans les formes les plus graves.

Le traitement doit être adapté de manière individuelle en fonction de l'efficacité et de la tolérance des traitements mais aussi des symptômes de l'enfant. Le traitement consiste en une supplémentation en sel, en potassium et en magnésium qui devra être maintenue à vie.

En cas de troubles électrolytiques non contrôlés par cette supplémentation ou de mauvaise croissance staturo-pondérale, l'ajout d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ou d'un diurétique d'épargne potassique sera discuté.

Un traitement par hormone de croissance pourra être nécessaire dans de rares cas.

La prise en charge doit se faire par un néphrologue pédiatre.

Supplémentation sodée

L'apport sodé permet de limiter la réponse du SRAA et donc la fuite potassique et permet d'améliorer la croissance en luttant contre l'hypovolémie chronique. On doit recommander à tous les enfants de suivre leur propension à consommer du sel et d'ajouter du sel alimentaire. Mais il est souvent nécessaire d'ajouter une supplémentation pharmacologique en chlorure de sodium. On a alors recours à des préparations magistrales de gélules de chlorure de sodium. Cette supplémentation est variable selon les enfants mais peut dépasser 4 à 5 mmol/kg/j. Elle sera adaptée à l'équilibre hydroélectrolytique (évaluation du ionogramme sanguin et du SRAA) et à la croissance.

Supplémentation en potassium

On s'accorde à supplémenter en potassium tous les enfants, même asymptomatiques, avec un objectif de kaliémie supérieur ou égal à 3 mmol/l. La supplémentation recommandée est le chlorure de potassium (pour remplacer le chlore en plus du potassium, principal anion perdu dans les urines) répartie en 2 à 3 prises. On débute avec 40 à 80 mg par kg par jour (soit 1 à 2 mmol/kg/j) de chlorure de potassium puis on adapte le traitement en fonction des mesures de la kaliémie et de la tolérance digestive.

Plusieurs galéniques sont disponibles (voir tableau 2). Il faut privilégier les gélules (Diffu-K, que l'on peut ouvrir et mélanger dans une compote pour les plus petits) ou comprimés à libération prolongée (LP) aux sirops (en raison de leur apport important en saccharose). Pour une meilleure tolérance digestive, il faut prendre les traitements au moment des repas. Les aliments riches en potassium (jus de fruits, noix, fruits secs, bananes, chocolat...) doivent être recommandés mais

l'alimentation peut difficilement apporter une quantité suffisante de potassium sans accroître les apports caloriques et glucidiques.

En cas de vomissements, fièvre ou fatigue anormale, il faut demander au médecin référent un protocole d'adaptation de la supplémentation sodée et potassique (si la fonction rénale est normale, le patient peut augmenter son traitement d'une dose unitaire de sel et de potassium avant de réaliser un bilan et prévenir son médecin).

Dans les situations à risque d'aggravation des troubles électrolytiques avec impossibilité de prise orale ou en cas de troubles du rythme cardiaque, une supplémentation intraveineuse en urgence en milieu hospitalier est nécessaire.

Supplémentation en magnésium

En cas d'hypomagnésémie, il est impératif de compléter l'enfant en magnésium pour faciliter la réplétion potassique et réduire le risque de tétanie et des autres complications. Même en l'absence d'hypomagnésémie, on préconise un apport de magnésium pour améliorer la correction de l'hypokaliémie. A long terme la supplémentation en magnésium est importante pour prévenir le risque de chondrocalcinose. L'objectif est de ramener la magnésémie au-dessus de 0.6 mmol/l. La dose initiale recommandée chez les enfants est 5 mg par kg et par jour (soit 0,2 mmol/kg/jour). Le traitement peut être fractionné en 2 à 4 prises et donné pendant les repas pour une meilleure tolérance digestive. Il existe plusieurs types de sel de magnésium mais leur biodisponibilité est variable. On pourra prescrire des comprimés enrobés ou pelliculés dès que l'enfant est capable de l'avaler ou une forme effervescente à diluer dans un grand verre d'eau. Chez les plus petits, il existe des solutions buvables qu'il faudra diluer dans de l'eau (voir tableau 3). Un recours à des préparations magistrales de gélules de carbonate de magnésium 400 mg est une bonne alternative. Ces traitements doivent être inscrits dans un protocole de soin en vue d'une ALD. Il est parfois difficile d'atteindre les objectifs de magnésémie obligeant une augmentation des posologies. Les fortes doses de magnésium peuvent entraîner une diarrhée osmotique, des vomissements et des ulcères gastriques. Il faut trouver un équilibre entre des taux sanguins corrects et une tolérance du traitement. Des recommandations diététiques doivent être associées pour privilégier certains aliments riches en magnésium tout en limitant les apports caloriques et glucidiques. Comme pour les apports potassiques, en cas de complications sévères ou d'impossibilité de prise orale, la supplémentation en magnésium doit se faire en intraveineux.

Traitement de seconde intention

Les diurétiques épargneurs de potassium, les inhibiteurs du SRAA et les AINS (indométacine) peuvent être envisagés dans les formes graves.

L'utilisation des deux premières classes thérapeutiques est limitée car ils aggravent l'hypovolémie et la perte sodée. Une supplémentation en sel doit y être associée.

L'indométacine (inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines), à débiter à petites doses puis à augmenter si besoin de 1 à 3 mg par kg par jour en deux prises, a prouvé son efficacité. On prescrit des gélules d'indocid® à 25mg ou chrono-indocid® 75mg pour les plus grands. Pour les plus petits, on peut prescrire des préparations de gélules d'indocid® ou de l'indocin® sirop ; dans ce cas une demande d'autorisation temporaire d'utilisation est faite auprès de l'ANSM. Le risque de complications digestives, cardio-vasculaires et rénales est à prendre en compte. Les indications de l'indométacine sont le retard de croissance persistant malgré un équilibre ionique optimal.

Un traitement par hormone de croissance est indiqué en cas de retard de croissance persistant malgré un équilibre électrolytique bien conduit et après un bilan endocrinien complet.

Prévention

Les patients et leur famille doivent connaître les situations à risques notamment lors des pertes extra-rénales de potassium (diarrhées et vomissements), en cas d'arrêt des traitements ou d'anesthésie générale. Les médicaments qui allongent le QT, entraînant une hypokaliémie ou une hypomagnésémie sont à proscrire (c.f. Annexe 5). Il existe un enjeu chez l'enfant en terme de croissance. Comme dans toutes les maladies chroniques, la période de l'adolescence est particulièrement à risque. Une transition vers l'équipe médicale adulte doit être organisée. Des associations de patients existent.

Tableau 2. Principaux traitements per os contenant du chlorure de potassium.

Supplémentation potassique	Composition	Présentation	Apport en potassium
Potassium sirop 440mg/15ml	chlorure de potassium + glycérophosphate de potassium	sirop en sachet-dose de 15ml	440mg de potassium = 11.25mmol par sachet dose de 15ml
Diffu-K gélule 600mg	Chlorure de potassium micro-encapsulés	Gélule de 600mg	8mmol de potassium par gélule
Kaleorid LP 600mg	Chlorure de potassium	Comprimé à libération prolongé de 600mg	8mmol de potassium par comprimé
Kaleorid LP 1000mg	Chlorure de potassium	Comprimé à libération prolongé de 1gramme	13mmol de potassium par comprimé

NB : certain sirop comme le sirop de potassium H2 Pharma 25mg/ml se compose de gluconate de potassium. Il est donc préférable d'utiliser ceux qui contiennent du chlorure de potassium. Attention à l'apport de saccharose contenu dans les sirops. Privilégier les gélules ou comprimés.

Tableau 3. Exemples de traitement per os contenant des sels de magnésium.

Supplémentation en magnésium	Composition	Présentation	Apport en magnésium
Magnésium 50mg	lactate de magnésium	Comprimé pelliculé	50mg = 2mmol de magnésium élément par comprimé
Magnésium B6 48mg/5mg	lactate de magnésium + pyridoxine	Comprimé pelliculé	48 mg = 1.92 mmol de magnésium élément par comprimé
Magnésium 150mg	oxyde de magnésium	Comprimé effervescent	150 mg = 6 mmol de magnésium élément par comprimé
MAG 2 solution buvable	Pidolate de magnésium	Solution buvable en ampoule	122 mg = 4.8 mmol de magnésium élément dans 10ml de solution
MAG 2 solution buvable	Pidolate de magnésium	Solution buvable en sachet de 6 gramme	184 mg = 7.6 mmol de magnésium élément par sachet
MAG 2 100mg comprimé	Carbonate de magnésium	Comprimé	100 mg = 4 mmol de magnésium élément par comprimé

4.2.2 Traitement chez l'adulte

La prise en charge thérapeutique repose principalement sur la supplémentation orale en électrolytes. Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité des troubles hydroélectrolytiques et l'intensité des symptômes mais nombre d'entre eux sont améliorés par la supplémentation en potassium et en magnésium.

Supplémentation en chlorure de sodium

Contrairement à l'enfant et en dehors des formes sévères il n'est pas nécessaire d'apporter systématiquement une supplémentation orale en chlorure de sodium. Les patients ne doivent pas restreindre leurs apports sodés qui sont naturellement abondants. Le bénéfice d'une supplémentation pharmacologique en chlorure de sodium n'a pas été testé.

Supplémentation en potassium

L'hypokaliémie est souvent profonde chez ces patients, mais est le plus souvent très bien tolérée. L'objectif théorique proposé est d'avoir une kaliémie supérieure ou égale à 3.0 mmol/L, ce qui est toutefois fréquemment non atteignable. Aussi, en pratique, la kaliémie cible est à adapter à chaque patient, selon sa kaliémie de base et sa symptomatologie ainsi que la présence d'une pathologie cardiaque surajoutée. La supplémentation potassique orale permet en général d'augmenter la kaliémie uniquement de 0,2 à 0,3 mmol/L.

Elle doit être prescrite préférentiellement sous forme de chlorure de potassium (KCl), puisqu'il existe une perte rénale de chlore et que les patients ont une alcalose métabolique. Les suppléments potassiques doivent être pris estomac plein et à distance du coucher et répartis sur l'ensemble de la journée afin de diminuer les effets indésirables digestifs. On pourra débuter avec une dose de 3 grammes de KCl par jour en 3 prises quotidiennes. Majorer la supplémentation en KCl à plus de 9 g par jour ne permet pas en général d'apporter un bénéfice sur la kaliémie mais favorise par contre les effets indésirables digestifs pouvant aller jusqu'à des ulcérations, voir des perforations digestives.

Le gluconate de potassium (sous forme de sirop) est moins agressif pour la muqueuse digestive mais comporte deux inconvénients : d'une part la teneur en glucide (saccharose) est élevée et, d'autre part, il majore l'alcalose des patients. Cette supplémentation peut toutefois être proposée de manière transitoire en remplacement du KCl en cas de troubles digestifs aigus (telle qu'une gastro-entérite aiguë).

Le substitut du sel (sel de régime) qui contient du potassium peut être utilisé comme complément. Les aliments riches en potassium seront à recommander ; cependant certains ont une forte teneur en glucide et en calories. Dans la mesure où les patients ayant un syndrome de Gitelman ont une prédisposition à développer une résistance à l'insuline, des conseils diététiques seront donnés pour maintenir un IMC normal.

Le KCl intraveineux peut être nécessaire en cas de complication aiguë de l'hypokaliémie (par exemple arythmie cardiaque) ou lorsque la supplémentation orale n'est pas possible (par exemple lors de certaines chirurgies). L'administration de potassium par voie intraveineuse ne doit pas chercher à normaliser la kaliémie.

Supplémentation en magnésium

Le déficit en magnésium favorise les symptômes neuro-musculaires tels que la tétanie ainsi que la survenue d'une chondrocalcinose articulaire. Par ailleurs, la supplémentation en magnésium va favoriser la réplétion potassique. Aussi, en cas d'hypomagnésémie, la supplémentation en magnésium est fortement recommandée. Une cible théorique proposée de magnésémie est 0,60

mmol/L. Elle n'est toutefois pas toujours atteignable lorsque la déplétion est profonde, ce qui ne remet pas en cause la nécessité de la poursuivre.

La biodisponibilité des sels de magnésium est variable et ne dépasse pas 50%. Les sels organiques (aspartate, citrate, lactate) ont une plus grande biodisponibilité que l'oxyde de magnésium et l'hydroxyde de magnésium.

La posologie initiale que l'on peut proposer est de 300 mg de magnésium élément, à répartir sur les principaux repas, en 2 à 4 prises par jour. La posologie sera adaptée à la magnésémie et aux effets indésirables digestifs. En effet, du fait de la mauvaise absorption intestinale, la supplémentation en magnésium peut entraîner des douleurs abdominales et une diarrhée osmotique. En cas de diarrhée, on recommandera de diminuer la dose de magnésium pour éviter une perte digestive de potassium.

Le patient pourra tester différents sels de magnésium et différentes galéniques (comprimés, gélules, effervescent, solution buvable). Certaines eaux riches en magnésium peuvent aussi être utilisées (Rozana, Hépar).

Les suppléments en magnésium ne sont pas systématiquement remboursés par la Sécurité Sociale, même chez les patients ayant une ALD. Toutefois, une demande de prise en charge à titre dérogatoire doit être effectuée dans ce contexte d'hypomagnésémie secondaire à une tubulopathie. Cette demande de « prestations supplémentaires et d'aides financières individuelles » est sous conditions des ressources du foyer.

La perfusion intraveineuse de magnésium est indiquée en cas de complication sévère de l'hypomagnésémie (par exemple arythmie cardiaque) ou en cas d'intolérance digestive aux suppléments oraux. L'hypomagnésémie profonde avec complication sévère s'observe le plus souvent lorsqu'une cause de déplétion en magnésium se surajoute au syndrome de Gitelman (par exemple une prise chronique d'IPP).

Traitements de seconde intention

En cas d'hypokaliémie symptomatique persistante, lorsque les suppléments en potassium sont insuffisants ou mal tolérés, l'utilisation de diurétiques épargneurs de potassium ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'indométacine ont été proposés

L'amiloride et les antagonistes de l'aldostérone peuvent permettre d'augmenter la kaliémie mais risquent d'aggraver la déshydratation extracellulaire. L'utilisation de la spironolactone est limitée par ses effets anti-androgéniques, ce qui est moins le cas avec l'éplérenone.

Les antagonistes du système rénine angiotensine aldostérone (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) peuvent aussi augmenter la kaliémie mais ils empêchent les systèmes d'adaptation à l'hypovolémie (augmentation de la réabsorption sodée par l'angiotensine II et l'aldostérone et vasoconstriction par l'angiotensine II) et peuvent aggraver la perte rénale de chlorure de sodium et l'hypovolémie. Leur prescription peut être discutée chez un patient atteint de syndrome de Gitelman ayant une hypertension artérielle.

L'Indométacine est un autre traitement qui peut permettre d'augmenter la kaliémie. Toutefois, sur le long cours, ses effets indésirables digestifs et rénaux en limitent son utilisation.

Mesures associées

Les traitements qui allongent le QT ou qui aggravent l'hypomagnésémie (exemple des inhibiteurs de la pompe à proton) ou l'hypokaliémie doivent être évités ou utilisés avec prudence.

Conseil diététique

Il peut être utile d'orienter les patients vers une consultation diététique pour enrichir l'alimentation en aliments riches en potassium et en magnésium. Il est courant de conseiller au patient de manger du chocolat et des bananes, mais ce régime chez l'adulte va entraîner une prise de poids et apporter du sucre chez des personnes ayant tendance à avoir une résistance périphérique à l'insuline. Certains aliments comme les fruits secs contiennent beaucoup de potassium tandis que le chocolat est très riche en magnésium mais insuffisamment en potassium. De faibles quantités de ces aliments peuvent apporter respectivement une quantité significative de potassium ou

magnésium sans augmenter massivement la quantité de calories et de sucre. Ainsi il faut 70 grammes de chocolat (400 Kcal et 12 g de glucose) pour apporter l'équivalent d'un comprimé de KALEORID®. L'eau de coco est peu calorique et riche en potassium et magnésium, mais son goût n'est pas toujours apprécié. Les tableaux 4 et 5 illustrent les quantités de quelques exemples d'aliments à absorber pour apporter 500 mg de potassium (1 comprimé de KALEORID®, tableau 4) ou 100 mg de magnésium (tableau 5). Les calories et la quantité de sucre apportées de manière concomitante sont indiquées, devant être prises en compte pour les conseils donnés aux patients.

Tableau 4 : Aliments riches en potassium : équivalences en calories et sucre pour un apport de 500 mg de potassium élément (1 comprimé de KALEORID®).

Aliments	Quantités en gramme pour apporter 500 mg de potassium	soit	Apporte (en kcal)	Dont ... g de sucre	Ce qui équivaut à ... (en nombre de carrés de sucre**)
Fromages	410	13,5 x 30g	1400	≈0	≈0
Pain complet individuel	208	3 ½	500	≈0	≈0
Chocolat noir	70	½ tablette	400	12	2.5
Vinaigre balsamique	300	2 verres 150 ml	400	60	12
Lentilles vertes cuites	230	15.5 c. à s.	300	≈0	≈0
Huîtres	290	4 huîtres n°3	200	≈0	≈0
Crevettes roses cuites	200	20 crevettes	200	≈0	≈0
Steak haché	135	1 steak	170	≈0	≈0
Clémentines	360	5 clémentines	170	30	6
Saumon fumé	90	3 tranches	170	≈0	≈0
Figues crues	220	4 figues et demi	150	15	3
Banane	160	1,5 banane moy	140	25	5
Fraises	360	2.5 petits	140	20	4
Jus d'orange pur	300	2 verres 150 ml	140	30	6
Colin cuit	120	1 filet et demi	130	≈0	≈0
Saucisson sec	90	8 à 9 tranches	130	≈0	≈0
Orange	180	1.5 grosse orange	130	20	4
Pomme de terre cuites à l'eau	138	1 p. de terre moy	120	2	0.4
Kiwi	172.5	1 kiwi et demi	100	15	3
Café moulu	25	5 c. à c.	100	≈0	≈0
Citron jaune	357	2 citrons jaune	100	3	0.6
Fruits secs (ex : abricots secs)	36	4.5 abricots secs	90	5	1
Eau de coco	250	1.5 verre 150 ml	40	2	0.4
Courgettes (avec peau et pépins)	210	2 courgettes de 14 cm	30	3	0.6

**1 carré de sucre = 5 g. Les portions équivalentes aux quantités sont données à titre indicatif. Par exemple, 128 g de filet de colin cuit (environ un filet et demi) sont nécessaire pour apporter 500 mg de potassium élément. Cela apporte aussi 129 calories. Le même apport potassique peut se faire avec une banane moyenne et demie (140 calories ce qui équivaut à 5 carrés de sucre, ce qui est beaucoup) ou par 1 kiwi et demi (100 calories dont 3 carrés de sucre). Les données ont été calculées à partir des contenus en potassium du site <http://ciqual.anses.fr/> et peuvent varier en fonction des sources.

Tableau 5 : Aliments riches en magnésium : équivalences en calories et sucre pour un apport de 100 mg de magnésium élément.

Aliments	Quantités en gramme pour apporter 100 mg de magnésium	soit	Apporte (en kcal)	Dont ... g de sucre	Ce qui équivaut à ... (en nombre de carrés de sucre*)
Fromages	342	11.5 portions individuelles	1155	0	0
Pain (moyen)	361	6 pains individuels	996	10	2
Avocat	476	2 avocats entier et ½	976	0	0
Chocolat au lait	169.5	68 carrés = ¾ d'une tablette	910	90	18
Fruits secs (ex : abricots secs)	244	40 abricots secs	583	84	17
Poisson cuit	333	3 filets et ½	479.5	0	0
Pain complet	196	3 pains individuels	478	4.5	1
Graines oléagineuses (exemple : noisettes)	62.5	20 à 30 noisettes	380.5	3	½
Banane	357	3 bananes moyenne et ½	323	56	11
Riz complet cuit	204	7 c. à S.	322.5	0	0
Légumes secs (exemple : lentilles vertes cuites)	103	1 petite portion en entrée	303	0	0
Chocolat noir	50	1/3 d'une tablette	295.5	9	2
Café moulu	42	8 c. à c. et ½	167	0	0
Moules cuites	150	0.2 L	162	0	0
Crevettes roses cuites	164	11 crevettes	154	0	0
Cacao en poudre non sucré	20	1 c. à c.	77.5	0	0
Épinards	181	1 portion moyenne	6	0	0

*1 carré de sucre = 5 g.

Les portions équivalentes aux quantités sont données à titre indicatif. Par exemple, 50 g de chocolat noir (environ 1/3 de la tablette) sont nécessaires pour apporter 100 mg de magnésium élément. Cela apporte aussi 295.5 calories et apporte en parallèle 2 carrés de sucre. Le même apport en magnésium peut se faire avec 3.5 bananes moyennes une banane moyenne et demie (323 calories ce qui équivaut à 11 carrés de sucre, ce qui est beaucoup) ou par 3 filets et demi de poisson cuit (479.5 calories). Les données ont été calculées à partir des contenus en magnésium du site <http://ciqual.anses.fr/> et des portions du livre SU-VI-MAX collection Polytechnica, et peuvent varier en fonction des sources.

4.3 Recherche de contre-indications au traitement

Il n'existe pas de contre-indication aux suppléments en magnésium et potassium mais la posologie doit être adaptée à la survenue de diarrhées ou douleurs intestinales. En cas de diarrhée, il convient de baisser la supplémentation en magnésium et de l'adapter à la plus forte dose tolérée.

En cas d'ulcère gastro duodéal documenté, il est préférable de mettre en place un traitement par IPP plutôt que d'arrêter la supplémentation en potassium. Il faut alors répéter la nécessité de prendre la supplémentation au cours du repas, suivi par l'absorption d'eau, et à distance (>2h) du coucher pour éviter que les comprimés n'adhèrent à la paroi gastrique.

La prise de diurétiques épargneurs de potassium très peu utilisée en pédiatrie, est contre-indiquée chez les patients ayant une hypotension orthostatique. Elle est à éviter chez la femme jeune moins tolérante à l'hypovolémie. Les antagonistes de l'aldostérone sont formellement contre-indiqués pendant la grossesse, indépendamment du syndrome de Gitelman.

4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)

La prise en charge du patient doit être globale en tenant compte de son niveau économique et social et dans le respect de sa culture, son environnement affectif et ses croyances.

Les spécificités pédiatriques à prendre en compte sont : la croissance statur pondérale, le développement psychomoteur, la scolarité, la famille, ainsi que le développement psychoaffectif quel que soit son âge.

La mise en place d'un accompagnement et d'un soutien psychologique auprès de l'enfant et de sa famille, parents et fratrie, est recommandé dès l'annonce de la maladie, en vue de verbaliser, d'élaborer et d'accompagner le vécu singulier de la maladie.

L'accès à l'information des familles doit être facilité en leur remettant des documents quand ils existent, et en leur indiquant les noms d'associations, sites internet et forums de discussion (Annexe 2).

Les troubles hydroélectrolytiques induisent des troubles de concentration et de la mémoire et une asthénie, croissante avec l'âge. Il conviendra d'aménager la vie scolaire et secondairement le travail. Avant 30 ans, la vie professionnelle est généralement normale mais ultérieurement le recours au télétravail peut apporter un réel confort et permettre de maintenir l'activité professionnelle. L'apparition d'atteintes articulaires parfois très débilitantes peut justifier des arrêts de travail prolongés parfois suivis d'une mise en invalidité.

La prise en charge de la douleur générée par la chondrocalcinose peut bénéficier de l'hypnose.

La mise en place des programmes d'éducation thérapeutique (ETP) est recommandée, afin que le patient soit acteur de sa prise en charge, de renforcer ou développer ces compétences de savoir (compréhension, connaissances), savoir-faire (adaptation aux situations, autonomie dans la prise de décisions, auto-soins) et savoir-être (gestion du stress, expression, communication). Ces programmes d'ETP sont soumis à une autorisation de l'Agence Régionale de la Santé ainsi qu'à un processus d'évaluation.

4.5 Recours aux associations de patients

Les associations de patients ont plusieurs rôles

- Organiser l'information des patients et de leurs proches en publiant des documents et revues d'information, en organisant des réunions d'information avec des professionnels partout en France, en participant ainsi à l'éducation thérapeutique.
- Partager leur quotidien et leur expérience (comment participer aux sorties scolaires...).
- Créer une solidarité entre les patients (et leurs familles) et des espaces de rencontre, leur permettant d'échanger leurs expériences
- Œuvrer auprès des pouvoirs publics afin d'améliorer la prise en charge des patients et leur qualité de vie.
- Représenter les patients dans les diverses institutions dédiées à la santé.
- Stimuler et financer la recherche sur les maladies et les traitements.
- Informer les adultes malades et les parents d'enfants malades de leurs droits sociaux et les soutenir dans leurs démarches administratives.

5 Suivi

5.1 Objectifs

Le suivi aura pour objectif

- d'informer le patient sur sa maladie et ses complications comme sur ses droits
- de dépister et prendre en charge les complications
- de détecter les éléments justifiant un aménagement de vie et les démarches administratives nécessaires pour accompagner les patients (aménagement scolaire, reconnaissance RQTH, invalidité).
- d'assurer un suivi adapté : en particulier suivi de grossesse, prise en charge péri opératoire

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi, qui est classiquement assuré par le néphrologue en coordination avec le médecin traitant, devra impliquer en fonction des complications ou signes associés et de manière non limitative un endocrinologue pédiatre (trouble de croissance), un cardiologue (trouble du rythme), un rhumatologue (chondrocalcinose), un ORL (vertiges). Un lien étroit sera établi entre néphrologue et gynécologue au cours des grossesses, l'anesthésiste en cas d'intervention chirurgicale.

5.3 Rythme et contenu des consultations

Le rythme des consultations médicales est variable. Il dépend de la sévérité des troubles hydroélectrolytiques, des comorbidités, de l'âge, du contexte socio-familial. On recommande d'avoir au moins une consultation annuelle.

On recherchera à l'interrogatoire : crampes, myalgies, paresthésies, asthénie, fatigabilité, vertiges, palpitations, tétanie, arthralgies, appétence pour le sel, appétence pour d'autres aliments salés, soif, nycturie, ralentissement du transit, retentissement sur les activités de la vie quotidienne.

L'examen clinique comprend :

- Une mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque avec recherche d'hypotension artérielle orthostatique,

- Poids, taille, IMC, circonférence abdominale

Le médecin vérifie l'adhérence aux traitements et doit également être attentif aux facteurs limitant : Effets indésirables des traitements (notamment troubles digestifs), difficultés économiques, absence de remboursement des suppléments, adolescence.

Education du patient :

- sur la conduite à tenir en cas de risque de majoration de la déshydratation extracellulaire et des troubles hydro électrolytiques (diarrhée, vomissements, fièvre).

- Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque d'aggravation de l'hypokaliémie au cours de la grossesse et de la contre-indication de certains traitements pendant la grossesse. Seule une supplémentation en potassium et en magnésium est recommandée pendant la grossesse.

- conseils diététiques (apports en NaCl, potassium, magnésium et apports caloriques)

Examens complémentaires :

- Examens biologiques pluriannuels: ionogramme sanguin, Mg

- Examens biologiques annuels : ionogramme sanguin, glycémie à jeun, protidémie, calcémie, phosphatémie

- ECG initial (le patient doit avoir en sa possession un ECG de référence avec la valeur concomitante de kaliémie). ECG orientés par les troubles hydroélectrolytiques ou les manifestations cliniques.

5.4 Examens complémentaires

Tableau 6 : Investigations éventuelles de complications

Atteintes	Investigations
Troubles du rythme cardiaque	Électrocardiogramme +/- Holter ECG, échocardiographie, épreuve d'effort
Atteinte neurologique	TDM cérébral
Retard pubertaire	Age osseux
Suspicion de Chondrocalcinose	Radiographies articulaires, EOS Échographies articulaires
Calcifications scléro-choroïdiennes	Examen ophtalmologique avec fond d'œil +/- échographie oculaire, angiographie à la fluorescéine
Vertiges	Pression artérielle couché/debout Consultation ORL avec étude des fonctions vestibulaires

6 Situation particulière : GILTELMAN ET GROSSESSE

Modifications biochimiques physiologiques au cours de la Grossesse

Physiologiquement au cours de la grossesse on observe une augmentation précoce du DFG de 30 % et une rétention globale de sodium et de potassium avec augmentation du volume plasmatique en raison des modifications physiologiques de plusieurs facteurs agissant sur la kaliurèse et la natriurèse. C'est le cas du facteur atrial natriurétique qui augmente après 12 semaines d'aménorrhée (SA), de la progestérone qui augmente progressivement, de l'aldostérone qui augmente après 6 SA, et de la désoxycorticostérone qui augmente au cours du 1^{er} trimestre. Il s'y associe une modification de l'expression des transporteurs rénaux de sodium et potassium. Ces modifications hormonales au cours de la grossesse et l'hémodilution associée aboutissent entre autres à une baisse de la kaliémie et la magnésémie. Les valeurs de référence au cours de la grossesse décrites sont pour la kaliémie de 3.2 à 5.0 mmol/l et pour la magnésémie de 0.6 à 1.0 mmol/l.

La découverte d'une hypokaliémie importante au 1^{er} trimestre de la grossesse (< 2,8 mmol/l) nécessite une exploration en raison des modifications physiologiques de la grossesse avec aggravation de l'hypokaliémie pouvant révéler un syndrome de Gitelman.

Chez les patientes atteintes de Gitelman, la kaliémie varie en fonction de différents facteurs hormonaux et de la variation du débit rénal. En pratique, chez une patiente atteinte de syndrome de Gitelman on observe une baisse précoce de la kaliémie au 1^{er} trimestre en raison de l'augmentation précoce du DFG et de possibles troubles digestifs à type de nausée et vomissements. Quelques études de série de grossesses dans le syndrome de Gitelman ont montré un phénotype clinique variable mais toujours une baisse de la kaliémie et de la magnésémie en particulier au 1^{er} et 2^e trimestre nécessitant une surveillance mensuelle et une supplémentation orale de potassium et de magnésium pour cibler une kaliémie à 2.5-3.0 mmol/l et de magnésémie > 0.6 mmol/l.

La connaissance du diagnostic avant la grossesse avec une supplémentation adaptée en potassium et en magnésium permet le bon déroulement de la grossesse dans la majorité des cas. Les complications en cours de grossesse les plus fréquemment rapportées sont l'oligoamnios du 3^e trimestre, les troubles du rythme cardiaque ou la faiblesse musculaire en l'absence de contrôle de la kaliémie et de la magnésémie. Il n'a pas été observé de complication lors de l'accouchement mais certains auteurs recommandent l'utilisation préférentielle de certains produits anesthésiques moins cardiotoxiques et la prévention du risque d'hypovolémie dans le contexte d'une natriurèse élevée et d'hypovolémie secondaire. Le traitement est basé sur le diagnostic précoce et la supplémentation en potassium et en magnésium dont les posologies ont été décrites dans une série Française de 12 grossesses chez 5 patientes avec un apport moyen de 9 g/jour de potassium avec des extrêmes de 4 à 10 g/jour et pour la supplémentation en magnésium un apport moyen de 460 mg élément/jour avec des extrêmes de 300 à 900 mg/ jour. Il est également proposé par certains auteurs des traitements natriurétiques épargneurs de potassium avec surveillance stricte de la volémie avec du modamide ou de l'éplérénone (qui n'ont pas montré des risques tératogènes). L'objectif de ces traitements n'est pas de normaliser la kaliémie et la magnésémie mais d'atteindre les valeurs cibles de potassium et magnésium.

Le pronostic materno-fœtal rapporté à distance est le plus souvent bon et le risque de transmission très faible en raison de la forme autosomique récessive à moins d'être dans une situation de couple apparenté.

Au total la grossesse peut être une situation propice à la découverte d'un syndrome de Gitelman, qu'il ne faut pas méconnaître devant une hypokaliémie au 1^{er} et 2^e trimestre. La supplémentation précoce en potassium et en magnésium voire avec des natriurétiques hyperkaliémants avec surveillance régulière ou en cas de symptômes permet de maintenir des kaliémies et magnésémies dans des zones de sécurité avec un faible risque de complications. Dans tous les cas une prise en charge multidisciplinaire est indiquée, avec un suivi mensuel spécialisé dans une maternité de niveau 3.

7 Situation particulière : la gestion péri-opératoire des personnes atteintes d'un syndrome de Gitelman

Justification des recommandations

Les patients atteints d'un syndrome de Gitelman peuvent être récusés à la chirurgie sur la base de désordres métaboliques chroniques et stables. Cela ne devrait pas être le cas. Le but de cette recommandation est de sécuriser la période péri-opératoire chez ces patients. Elle s'applique aux adultes (>18ans) avec un diagnostic formel de SG.

Les patients ayant un syndrome de Gitelman ont fréquemment une hypokaliémie associée ou non à une hypomagnésémie. L'allongement du QT est variable et correspond à 9% des cas dans une population traitée et à 40% des cas dans une population en rupture de traitement mais il existe de très rares cas rapportés dans la littérature de tachycardie ventriculaire et de mort subite.

En peri-opératoire il s'agit principalement de proscrire tout traitement qui pourrait allonger le QT, aggraver l'hypomagnésémie ou aggraver l'hypokaliémie via notamment une déplétion volémique ou un transfert intracellulaire. Cette recommandation s'appuie sur l'allongement du QT observé en population générale lors d'une chirurgie (80% de la population). D'après un travail de « l'UK renal association et du Royal College of anesthesiology » il est préconisé :

1. que les patients aient un bilan préopératoire comprenant
 - un électrocardiogramme (ECG)
 - une mesure de la kaliémie, de la magnésémie de <24 heures avant la chirurgie
2. de prendre en compte :
 - La sévérité et l'évolution de l'hypokaliémie et de l'hypomagnésémie (ces anomalies sont généralement chroniques)
 - le type de chirurgie
 - les antécédents de troubles du rythme ou de la présence d'anomalies sur l'ECG au repos
 - une pathologie cardiaque sous-jacente
3. de proscrire tout traitement pouvant aggraver l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie
 - Les bêta-2 agonistes, l'insuline, les laxatifs
 - Les IPP
4. de proscrire tout traitement pouvant allonger le QT (liste non exhaustive)
 - Anti-arythmiques de classe III
 - Fluoroquinolone, macrolide
 - Halopéridone

Les traitements choisis pour l'induction et l'analgésie doivent être adaptés pour éviter d'allonger le QT (midazolam, fentanyl, etc).

Il n'est pas recommandé de corriger rapidement les troubles ioniques chroniques stables. Les valeurs de kaliémie proposées dans ce paragraphe sont issues du travail de l'*UK renal association et du Royal College of anesthesiology* (2016).

Pour une chirurgie programmée mineure (ex : extraction dentaire): l'objectif de kaliémie est fixée de manière empirique à une kaliémie ≥ 2.8 mmol/L

Pour une chirurgie programmée plus importante, l'objectif serait une kaliémie ≥ 3.0 mmol/L avec une magnésémie $> 0,5$ mmol/L mais une kaliémie ≥ 3.3 mmol / L. si la magnésémie est $< 0,5$ mmol / L, Si les valeurs sont en dessous, il est préférable de différer l'intervention pour que le néphrologue puisse réajuster le traitement. Si l'intervention ne peut être différée, le rapport bénéfice/risque d'une recharge intraveineuse en électrolytes sera discutée (prendre en compte la morbidité et la mortalité associée à la correction rapide des anomalies électrolytiques par voie intraveineuse)

Concernant la surveillance pendant l'anesthésie et post opératoire il est préconisé :

- d'admettre le patient dans une unité permettant l'évaluation rapide et la correction des anomalies électrolytiques immédiatement après la chirurgie
- de monitorer en continu l'ECG en post opératoire
- de prendre en charge les vomissements (en préférant les traitements qui n'allongent pas le QT comme le métoclopramide) avec surveillance accrue de l'iléus.

Annexe 1. 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^r Rosa Vargas-Poussou, pédiatre généticien, coordonnatrice de centre expert, Paris
- D^r Anne Blanchard, néphrologue de centre expert, Paris
- D^r Karine Brochard-Payet, néphropédiatre, Toulouse
- D^r Aurelia Bertholet-Thomas, néphropédiatre, Lyon
- D^r Sandrine Lemoine, néphrologue adulte, Lyon
- P^r Martin Flamant, néphrologue, Paris
- D^r Laurence Heidet, néphropédiatre, Paris
- P^r Véronique Baudouin, néphropédiatre, Paris
- P^r Jean Philippe Haymann, néphrologue adulte, Paris
- D^r Caroline Rousset-Rouviere, néphropédiatre, Marseille
- D^r Gwenaëlle Roussey-Kesler, néphropédiatre, Nantes
- D^r Marion Vallet, néphrologue, Toulouse
- D^r Caroline Prot-Bertoye, néphrologue adulte, Paris
- P^r Jérôme Harambat, néphropédiatre, Bordeaux
- Mme Laura Poli, diététicienne, Paris
- D^r Mihaela Alexandru, OrL, Paris,
- P^r Astrid Godron-Dubrasquet, néphropédiatre, Bordeaux
- P^r Olivier Morane, néphrologue adulte, Nîmes
- D^r Marine Livrozet, néphrologue adulte, Paris
- D^r Marina Avramescu, néphropédiatre, référente PNDS, Paris,
- P^r Guillaume Jeantet, néphrologue adulte, référent PNDS, Montpellier
- D^r Floriane Hemery, néphropédiatre, référente PNDS, Montpellier
- M^r 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 Lebegue, médecin généraliste, Brie sur Marne

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet de la Filière ORKiD (www.filiereorkid.com).

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

Des centres de référence :

- **MAREGE**
Responsables : Dr Aurélia Bertholet-Thomas (néphrologie pédiatrique) /Pr Sandrine Lemoine (néphrologie adulte)
Néphrologie pédiatrique - Hôpital Femme Mère Enfant 59, Boulevard Pinel - 69677 BRON Cedex
Tel: 04 72 11 93 38 - Fax : 04 27 85 67 68

- **SORARE**
Responsables : Pr Stéphane Decramer
330, avenue de Grande-Bretagne - 31059 TOULOUSE Cedex 09
Tel : Enfants : 05 34 55 86 64. Responsable : Pr Stéphane Decramer
Tel : Adultes : 05 61 32 32 83 - Fax : 05 34 55 86 00
Email : decramer.s@chu-toulouse.fr
Services pédiatriques de Bordeaux : Pr Harambat : 05 57 82 28 28,
Montpellier : Pr Morin : 04 67 33 64 28,
Limoges : Pr Guigonis : 05 55 05 63 58

- **MARHEA**
Responsable : Dr Laurence Heidet
Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades 149, rue de Sèvres 75743 PARIS Cedex 15
Tel : 01 44 49 44 63
Email : centre.marhea@nck.aphp.fr

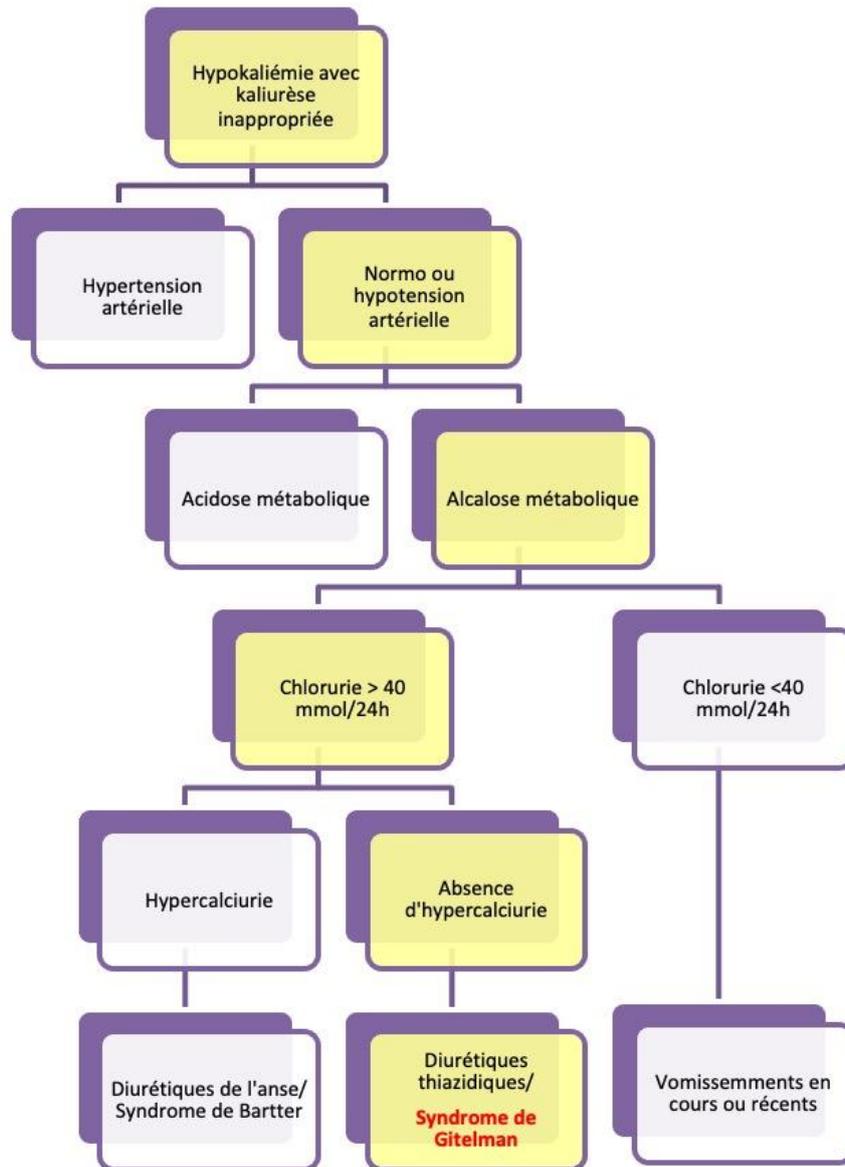
Des centres de compétence et autres :

- Coordonnées du centre le plus proche sur le serveur www.orphanet.org
- Filière de santé maladies rénales rares : www.filiereorkid.com
- Coordonnées des associations de professionnels :
APNP : association des personnels de néphrologie pédiatrique <http://www.apnp-association.com/>
SNP : Société de néphrologie pédiatrique : www.sfndt.org
- Maladies Rares Info Services : 0 810 63 19 20

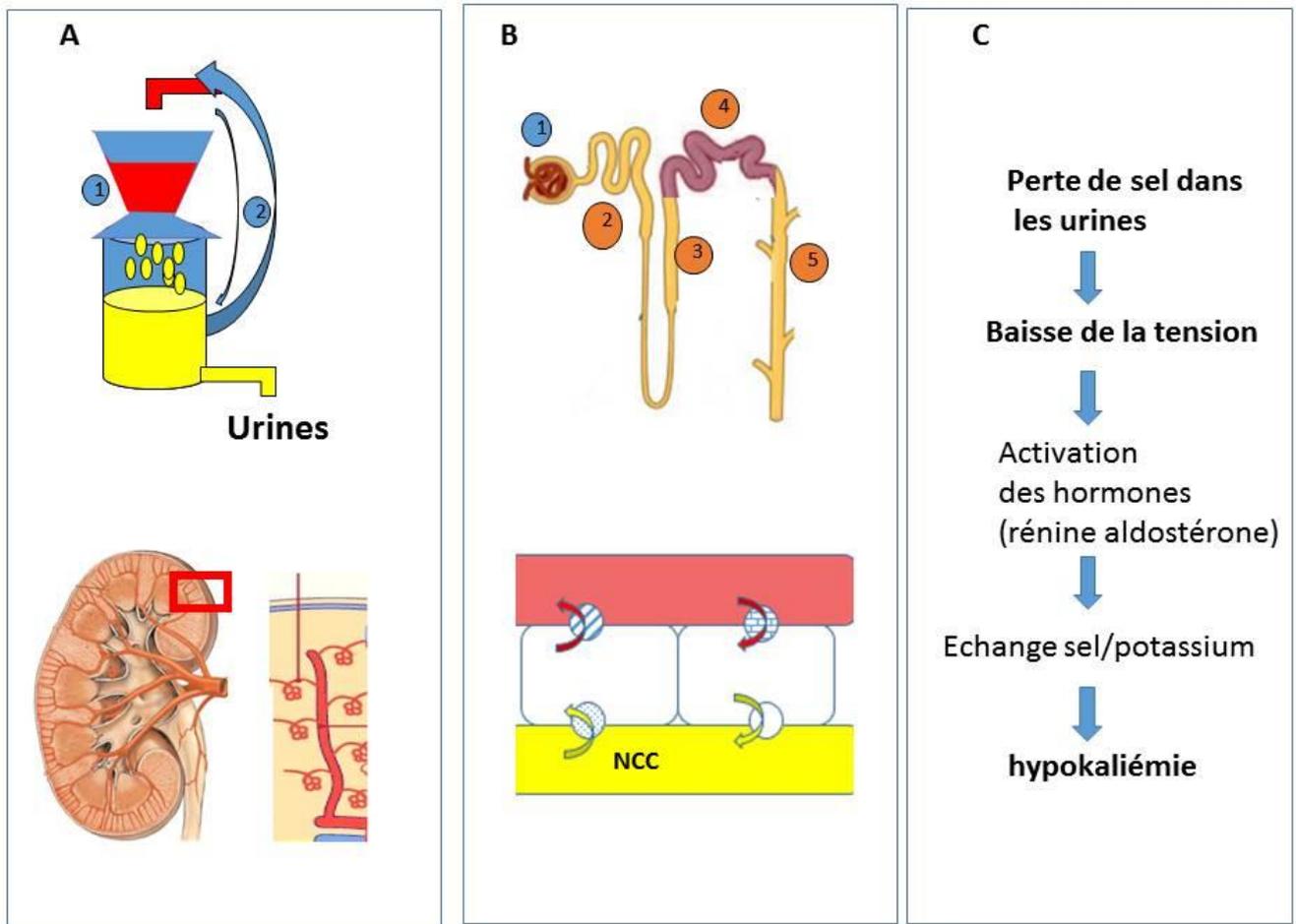
Des associations de patients

- **France REIN** : www.francerein.org
- **AIRG -France**: Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies rénales Génétiques :
<http://www.airg-france.fr>
- **Gitelbart Association** : www.gitelbart.fr

Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique



Annexe 4. Physiopathologie du syndrome de Gitelman



Légende figure :

A : La formation de l'urine que nous éliminons consiste en deux étapes : une étape de filtration qui permet d'obtenir environ 180 litres par jour « d'urine primitive ». Avec cette eau, 1.5 Kg de sel sont filtrés, seuls les quelques grammes apportés par notre alimentation sont éliminés (6 à 9 g chez une personne soumise à un régime occidental). La filtration se fait à partir de petit capillaires « glomérulaires » issus de la division des artères rénales. B. L'urine primitive passe ensuite dans une sorte de tuyau, le tubule rénal. Il existe un tubule par capillaire glomérulaire. La jonction formée par le capillaire et le tout début du tubule proximal forme le glomérule (chiffre 1 en bleu) qui est atteint dans les maladies qui amènent à la transplantation et la dialyse. Il n'est pas atteint dans le syndrome de Gitelman. Le tubule rénal est atteint dans les « tubulopathies ». Il est formé de cellules qui sont différentes entre les 4 grands segments (de 2 à 5 : tube proximal, branche large, tube contourné distal et canal collecteur). Ce qui différencie les cellules entre elles, est surtout le type de transporteurs présents d'un côté ou l'autre de la membrane. Les transporteurs sont des protéines capables de faire passer à travers les membranes des solutés comme le chlorure de sodium, le calcium ou le magnésium. Les solutés sont ainsi échangés entre la cellule et le sang ou entre la cellule et l'urine, dans un sens ou un autre. Le syndrome de Gitelman est lié à la perte d'un transporteur de chlorure de sodium localisé dans le tube contourné distal (zone en violet, 4). C : La perte de ce transporteur fait qu'une partie du sel n'est pas retenue et part dans les urines. Ceci entraîne une baisse de tension artérielle qui active des régulations hormonales dont l'aldostérone. Cette dernière agit à la fin du tubule rénal (5) pour faire échanger du sodium contre du potassium : la tension s'améliore, mais la kaliémie baisse.

Annexe 5. Médicaments hypokaliémiants et hypomagnésémiants

Mécanisme de l'hypokaliémie	Molécule
1. Transfert du secteur extracellulaire le secteur intracellulaire	Agonistes des récepteurs β 2 Insuline (forte dose) Xanthines (théophylline, caféine) Vérapamil (surdosage) Bicarbonate de sodium
2. Extra-rénal	Laxatifs
3. Rénal	
Anti-microbiens	Ampicilline, Pénicilline, Aminoglycosides, Amphotéricine B, Foscarnet
Diurétiques	Acétazolamide, Furosémide, Thiazidiques, Mannitol
Minéralocorticoïdes	Fludrocortisone
Anti-épileptiques	Topiramate
Mécanisme de l'Hypomagnésémie	
Extra-rénal	IPP
Rénal	
Anti-microbiens	Syndrome de Fanconi induit par : Aminoglycosides, Pentamidine, Amphotericine B, Foscarnet, Antiretroviraux
Diurétiques	Furosémide, Thiazidiques
Anti-cancéreux	Cisplatine, Inhibiteurs de la tyrosine-kinase
Immunosuppresseurs	Anticalcineurines, Mycophénolate mofétil Anti EGF-R

Références bibliographiques

1. Adalat S, Hayes WN, Bryant WA, Booth J, Woolf AS, Kleita 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⁺-Cl⁻ 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, Bockenhauer 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, Courand PY, Livrozet M, Vargas-Poussou R. [Bartter-Gitelman syndromes]. *Nephrol Ther.* juill 2020;16(4):233-43.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Cruz DN, Simon DB, Nelson-Williams C, Farhi A, Finberg K, Bultman L, et al. Mutations in the Na-Cl cotransporter reduce blood pressure in humans. *Hypertension.* juin 2001;37(6):1458-64.

22. de Arriba G, Sánchez-Heras M, Basterrechea MA. Gitelman syndrome during pregnancy: a therapeutic challenge. *Arch Gynecol Obstet.* nov 2009;280(5):807-9.
23. de Baaij JHF, Dorresteijn 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Ferrè S, Veenstra GJC, Bouwmeester R, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. HNF-1B specifically regulates the transcription of the γ -subunit of the Na⁺/K⁺-ATPase. *Biochem Biophys Res Commun.* 7 janv 2011;404(1):284-90.
30. Foglia PEG, Bettinelli A, Tosetto C, Cortesi C, Crosazzo L, Edefonti A, et al. Cardiac work up in primary renal hypokalaemia-hypomagnesaemia (Gitelman syndrome). *Nephrol Dial Transplant.* juin 2004;19(6):1398-402.
31. Francini F, Gobbi L, Ravarotto V, Toniazio 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.
32. 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.
33. Fukuda T. The Stepping Test: *Two Phases of the Labyrinthine Reflex.* *Acta Oto-Laryngologica.* janv 1959;50(1-2):95-108.
34. Halmagyi GM, Chen L, MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Curthoys IS. The Video Head Impulse Test. *Front Neurol.* 9 juin 2017;8:258.
35. Hanevold C, Mian A, Dalton R. C1q nephropathy in association with Gitelman syndrome: a case report. *Pediatr Nephrol.* déc 2006;21(12):1904-8.
36. 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.
37. Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol.* oct 2007;18(10):2649-52.
38. 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.
39. 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.
40. Knoers NVAM, Levtschenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 30 juill 2008;3:22.
41. Ko CW, Koo JH. Recombinant human growth hormone and Gitelman's syndrome. *Am J Kidney Dis.* avr 1999;33(4):778-81.
42. 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 β drives autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Kidney Int.* nov 2017;92(5):1145-56.
43. 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.
44. Larsson A, Palm M, Hansson LO, Axelsson O. Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. *BJOG.* juin 2008;115(7):874-81.
45. 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.

46. 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.
47. Liaw LC, Banerjee K, Coulthard MG. Dose related growth response to indometacin in Gitelman syndrome. *Arch Dis Child.* déc 1999;81(6):508-10.
48. 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.
49. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, et al. Diagnostic criteria for Menière's disease. *J Vestib Res.* 2015;25(1):1-7.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Morton A, Panitz B, Bush A. Eplerenone for gitelman syndrome in pregnancy. *Nephrology (Carlton).* mars 2011;16(3):349.
54. 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.
55. Nuñez-Gonzalez L, Carrera N, Garcia-Gonzalez MA. Molecular Basis, Diagnostic Challenges and Therapeutic Approaches of Bartter and Gitelman Syndromes: A Primer for Clinicians. *Int J Mol Sci.* 22 oct 2021;22(21):11414.
56. Odutayo A, Hladunewich M. Obstetric nephrology: renal hemodynamic and metabolic physiology in normal pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* déc 2012;7(12):2073-80.
57. 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.
58. Peters M, Konrad M, Seyberth HW. Hereditary Hypokalemic Salt-losing Tubular Disorders. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* sept 2003;14(3):386-97.
59. Ranade VV, Somberg JC. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. *Am J Ther.* 2001;8(5):345-57.
60. Ren H, Qin L, Wang W, Ma J, Zhang W, Shen PY, et al. Abnormal glucose metabolism and insulin sensitivity in Chinese patients with Gitelman syndrome. *Am J Nephrol.* 2013;37(2):152-7.
61. Riveira-Munoz E, Chang Q, Bindels RJ, Devuyst O. Gitelman's syndrome: towards genotype-phenotype correlations? *Pediatr Nephrol.* mars 2007;22(3):326-32.
62. 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.
63. 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.
64. Scognamiglio R, Calò LA, Negut C, Coccato M, Mormino P, Pessina AC. Myocardial perfusion defects in Bartter and Gitelman syndromes. *Eur J Clin Invest.* déc 2008;38(12):888-95.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.

70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Walsh SB, Unwin E, Vargas-Poussou R, Houillier P, Unwin R. Does hypokalaemia cause nephropathy? An observational study of renal function in patients with Bartter or Gitelman syndrome. *QJM.* nov 2011;104(11):939-44.
74. 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.
75. 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.
76. 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.

