

Syndrome de Bartter chez un nourrisson de quatre mois

Bartter syndrome in a 4-month-old infant

Noukeu Njinkui D^{1,2,3}, Enyama D^{1,2}, Nguefack S⁴

1 Faculté de Médecine et des Sciences Pharmaceutiques. Université de Dschang

2 Hôpital Gynéco-Obstétrique et Pédiatrique de Douala

3 Hôpital Général de Douala

4 Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales. Université de Yaoundé I

Auteur correspondant : Dr Noukeu Njinkui Diomède, Pédiatre Néonatalogiste, Hôpital Gynéco-Obstétrique et Pédiatrique de Douala, BP 7072, Douala, Tel: +237 695 24 00 44 E-mail: dnoukeu@yahoo.fr ou dnoukeu@gmail.com

RESUME

Le syndrome de Bartter est une tubulopathie héréditaire à transmission autosomique récessive caractérisée par une hypokaliémie avec alcalose métabolique hypochlorémique due à la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Il est rapporté ici le cas d'un nourrisson de quatre mois, de sexe féminin, référé pour une déshydratation sévère avec une polyurie, des troubles digestifs et un retard de croissance. Le syndrome de Bartter a été évoqué devant l'hypokaliémie sévère difficile à corriger associée à une alcalose métabolique hypochlorémique et à un retard de croissance. Dans le contexte de pays à ressources médicales limitées, l'étude génétique ne devrait pas retarder la prise en charge qui reste difficile.

Mots clés : syndrome de Bartter, nourrisson, hypokaliémie, tubulopathie.

SUMMARY

Bartter syndrome is inherited autosomal recessive tubulopathy characterized by hypokalemia with hypochloremic metabolic alkalosis due to stimulation of the renin-angiotensin-aldosterone system. It was reported here the case of a 4-month-old female infant referred for severe dehydration with polyuria, digestive disorders and growth retardation. Bartter's syndrome has been evoked due to severe hypokalemia associated with hypochloremic metabolic alkalosis and growth retardation. In limited resources setting, the genetic study should not delay its management, which remains difficult.

Keywords: Bartter syndrome, infant, hypokalemia, tubulopathy

INTRODUCTION

Le syndrome de Bartter (SB) une tubulopathie à transmission autosomique récessive caractérisée par une hypokaliémie avec alcalose métabolique hypochlorémique due à la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone. C'est une tubulopathie mimant la prise de furosémide, associant perte rénale de sel, de potassium et de calcium avec défaut de concentration des urines. Son incidence mondiale a été estimée à 1,2 cas/million d'habitants et sa prévalence à un patient pour 830 000 [1]. La forme la plus sévère (anténatale), est caractérisée par un hydramnios, une prématurité et une déshydratation en période néonatale. La forme classique est observée chez le nourrisson ou chez l'enfant devant un retard de croissance, un syndrome polyuro-polydipsique et les manifestations liées à l'hypokaliémie. Il existe une variabilité phénotypique et génétique du SB et, ac-

tuellement, cinq gènes ont été identifiés, responsables chacun d'un type particulier de SB : le gène SLC12A1 impliqué dans le SB type 1 anténatal. Le gène KCNJ impliqué dans le SB type 2 néonatal. Le gène CLCNKB impliqué dans le SB type 3 ou forme classique. Le gène BSND impliqué dans le SB type 4 anténatal. Le gène CASR impliqué dans le SB type 5 [2]. Ce cas est rapporté pour attirer l'attention des praticiens sur l'existence des tubulopathies héréditaires du nourrisson. Malgré la difficulté de confirmer le diagnostic sur le plan génétique, une analyse clinique attentive associée à des explorations biologiques de base a permis d'évoquer le diagnostic et de guider la prise en charge.

OBSERVATION

Il s'agissait d'un nourrisson de sexe féminin âgé de quatre mois reçu dans le service de pédiatrie de l'hôpital général de Douala pour un syndrome de déshydratation sévère, des troubles

digestifs à type de diarrhées et vomissements, des crises convulsives tonico-cloniques généralisées et une dénutrition. Le nourrisson était de parents non consanguins. Elle est issue d'une grossesse bien suivie, menée à terme et était eutrophique à la naissance. Elle était alimentée au lait maternel exclusif avec un calendrier vaccinal à jour pour l'âge et un retard d'acquisition psychomotrice donnant un âge développemental de deux mois. L'examen à l'admission avait permis de noter un poids de 3 400 g (-4 z-score), une taille de 56,5 cm (-3 z-score) et un périmètre crânien de 38,5 cm (-2 z-score). Les paramètres hémodynamiques étaient à 140 battements par minute (tachycardie), à 60 mm Hg (pression artérielle moyenne normale). La bandelette urinaire avait permis de retrouver une densité à 1.0 et un pH à 7. Il n'y avait pas de dysmorphie faciale. Elle présentait des signes de déshydratation sévère avec une dépression de la fontanelle antérieure, des cernes oculaires, un pli cutané abdominal, s'effaçant lentement et une langue sèche.

L'auscultation pulmonaire était normale, il n'y avait pas de gros reins, ni d'hépto-splénomégalie. L'examen neurologique permit de relever un retard dans les acquisitions psychomotrices avec un âge développemental évalué à deux mois. La diurèse était quantifiée à 4 ml/kg/heure. Sur le plan biologique, il y avait une hyponatrémie sévère à 113 mmol/l, une hypokaliémie sévère à 1,23 mmol/l, une hypochlorémie à 48,9 mmol/l, une hypomagnésémie à 15,05 mg/l et une hypocalcémie à 57,8 mg/l. Une insuffisance rénale fonctionnelle avec une urée à 0,62g/l une créatinine à 13,2 mg/l. La calciurie était élevée à 5 mg/kg, la natriurèse à 25 mmol/l. La gazométrie a permis de noter une alcalose métabolique avec un pH à 7,56 et des bicarbonates à 34,7 mmol/l. Il n'y avait pas de néphrocalcinose à l'échographie. La numération formule sanguine était normale, l'examen biochimique et cytobactériologique du liquide cébrospinal, l'électroencéphalogramme et la tomodensitométrie cérébrale étaient normaux. Une réhydratation par voie intraveineuse a permis de corriger la natrémie à 123 mmol/l et d'arrêter les vomissements et les convulsions. La kaliémie et la chlorémie restaient effondrées à 1,35 mmol/l et 63,2 mmol/l respectivement. L'hypokaliémie persistante

avait nécessité la mise en place d'une voie centrale avec administration de chlorure de potassium à 6 mEq/kg/24h par voie intraveineuse sous monitoring, permettant une amélioration de la kaliémie à 2,9 mmol/l.

Devant ce tableau d'hypokaliémie sévère difficile à corriger, une alcalose métabolique hypochlorémique avec pression artérielle normale et hyper calciurie sans néphrocalcinose, le diagnostic de syndrome de Bartter a été évoqué. Les explorations initiales ont été complétées par le dosage de la rénine plasmatique, celle-ci est revenue très élevée à 4800 pg/ml (VN 15 à 35 pg/ml). Elle a été prélevée le matin à jeun à 8h, après 1h en position couché sous un régime normosodé. Le sang veineux a été mis dans une monovette de 4.5 ml EDTA-K préalablement pré-réfrigéré pendant cinq minutes dans la glace. Nous avons centrifugé dans la demi-heure puis pendant dix minutes à 4°C. Après décantation, nous avons pipeté 2 x 1 ml de plasma que nous avons réparti dans deux tubes en polypropylène, qui ont immédiatement été congelés. Les tubes congelés ont été expédiés sur neige carbonique au laboratoire CERBA. Les valeurs trouvées sont de 8640 MUI/l soit 4800 pg/ml (valeurs de référence après une heure en position couché 2,8 à 39,9 mUI/l ou 15 à 35 pg/ml). L'élévation de la rénine a permis de conforter le diagnostic, les tests génétiques n'ont pas pu être réalisés faute de plateau technique. La patiente a été mise sous supplémentation orale de chlorure de sodium à 8 mEq/kg/j et supplémentation orale en chlorure de potassium à 5 mEq/kg/j. L'indométacine a été introduite après normalisation de la fonction rénale à 2 mg/kg/j. L'évolution a été faite vers une amélioration de la calciurie à 2,5 mg/kg. La reprise pondérale était effective à la sortie avec un poids de sortie à 3 680 g. Elle a bénéficié d'un traitement ambulatoire après deux semaines d'hospitalisation avec des rendez-vous hebdomadaires honorés qu'une seule fois. Elle décède à six mois dans un tableau de gastroentérite aiguë compliquée de déshydratation sévère suite à un arrêt du traitement par la famille.

DISCUSSION

Le syndrome de Bartter est une affection rare. Sa prévalence n'est pas bien connue dans notre

contexte, car beaucoup de nouveau-nés meurent par déshydratation avant même l'établissement du diagnostic. Le trouble primaire dans le SB est une anomalie de la réabsorption du sodium située dans l'anse de Henlé. La branche ascendante de Henlé réabsorbe 25% de la charge filtrée de sodium ; et joue un rôle important dans le volume extracellulaire et l'équilibre électrolytique. Le principal canal ionique est le NKCC2 (*furosemide-sensitive sodium-potassium-chloride cotransporter*), produit du gène SLC12A1, il est responsable du transport du sodium de la lumière tubulaire vers la cellule couplée avec du potassium et du chlore. Ce transport passif électro-neutre est déterminé par le gradient électrochimique établi par la pompe adénosinetriphosphatase sodium-potassium dépendante de l'ATP (Na K ATPase). Le NKCC2 est régulé par les kinases et la voie d'ubiquitination. Le Chlore peut sortir de la cellule par deux des canaux spécifiques pour le chlore, à savoir le CIC-Ka et CIC-Kb codé par les gènes CLCNKA et CLCNKB. Une sous-unité barttin, encodée par le gène BSND est requise pour leur fonctionnement. La macula densa de la branche ascendante de Henlé a une interface avec l'appareil juxtaglomérulaire, qui assure la médiation de la rétroaction tubulo-glomérulaire. L'hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire fait partie de la description du syndrome de Bartter. Chez les patients porteurs du SB, la réduction de la réabsorption du chlore due à une anomalie génétique conduit à l'augmentation de l'apport de chlore dans la macula densa. Cette entrée de sodium et de chlore augmente l'expression de la cyclooxygénase-2 (COX2) stimulant la production rénale de prostaglandine E2 (PGE2), une activation de la libération de la rénine. L'artériole afférente se dilate suivi d'une hyper filtration glomérulaire [3].

Au cours du SB, les signes cliniques ne sont pas spécifiques et sont dominés par les troubles digestifs. Ainsi, les vomissements chroniques constituent une circonstance de découverte fréquente, qu'ils soient accompagnés ou non de déshydratation [1], comme cela était noté chez notre patiente. La polyurie présente chez notre nourrisson, est un signe révélateur fréquent retrouvé dans 50 à 70% des cas [4,5]. Le retard de croissance est constant comme cela

a été rapporté dans le présent cas [1,5]. Les crises convulsives n'entrent pas dans le tableau clinique du SB, elles seraient secondaires à l'hyponatrémie sévère. L'hyponatrémie n'est pas retrouvée dans le SB, elle pourrait s'expliquer par les pertes digestives importantes. Néanmoins l'hyponatrémie a déjà été décrite dans les formes néonatales précoces du prématuré [6]. L'alcalose métabolique hypokaliémique avait permis de conforter le diagnostic. Malgré la déshydratation, elle était présente sans signes de complications. Dans les urines, les fuites de sodium et de calcium étaient objectivées. C'est l'hypernatrémie qui est constante mais son intensité varie suivant la forme clinique [7]. L'activité rénine plasmatique est très élevée chez la patiente ; elle constitue un signe commun à tous les types de SB. La présentation clinique de cette patiente se rapproche de la forme classique du SB : l'âge de survenue dans les premiers mois de vie, les troubles digestifs avec un syndrome polyuro-polydypsique compliqué d'une déshydratation, un retard pondéral franc et l'hypokaliémie profonde [4,7]. Les premiers patients identifiés présentant les mutations du SB type III ont montré des symptômes d'hypokaliémie pendant la petite enfance, la déperdition de sel, la polyurie, la polydipsie et le retard de croissance.

L'hypochlorémie est généralement plus grave chez les patients avec une SB de type III par rapport aux patients de types I et II. Le SB type III est probablement dû à l'expression de la CLC-Kb dans d'autres parties du néphron, contribuant à l'appauvrissement du chlore. La néphrocalcinose peut être présente dans la BS de type III, mais elle se produit moins fréquemment que dans les SB de type I et II [8]. L'échographie réalisée ne retrouvait pas de néphrocalcinose. Les SB de type III classique comprennent : les SB néonataux, les SB prénataux et les SB de type Gitelman phénotype apparenté [9]. L'accès limité à la biologie moléculaire n'a pas permis de typer ce SB, mais l'étude génétique bien qu'indispensable n'a pas été un frein à la mise en route d'une thérapeutique. Sur le plan thérapeutique, l'indométacine a été instituée à dose croissante jusqu'à 2 mg/kg/j par voie orale associée à des pansements gastriques. Son efficacité sur le plan clinique et biologique

est connue [10]. L'utilisation de l'inhibiteur sélectif de la COX2 comme rofécoxib a supprimé l'hyper réninémie à un niveau égal à celui de l'indométacine et probablement avec moins d'effets secondaires gastriques. Cependant, des preuves récentes concernant un risque élevé d'événements cardiovasculaires chez les patients recevant du COX2 ont limité cette utilisation. Par conséquent, les inhibiteurs non COX offrent la meilleure efficacité avec moins d'effets secondaires. Leur retrait progressif pendant l'âge scolaire ou le traitement à vie restent des questions non résolues [3]. La supplémentation en chlorure de sodium et potassium en traitement ambulatoire nécessite une aptitude qui est acquise par les parents en cours d'hospitalisation par le biais d'une éducation thérapeutique. Peu de données existent sur le suivi à long terme des patients avec SB, mais le pronostic est réservé avec l'apparition de protéinurie et de l'insuffisance rénale [3]. La sévérité de la maladie exige une surveillance rigoureuse et un suivi médical planifié. Dans ce cas, l'abandon du traitement pourrait s'expliquer d'une part, par la présentation des solutés difficiles à manipuler, et d'autre part par le déni de la maladie par la famille.

CONCLUSION

Le syndrome de Bartter est une tubulopathie héréditaire rare qui peut toucher le nourrisson. Le diagnostic doit être évoqué devant une hypokaliémie sévère difficile à corriger associée à une alcalose métabolique hypochlorémique et à un retard de croissance. Dans le contexte de pays à ressources limitées, l'étude génétique ne devrait pas retarder sa prise en charge qui reste difficile.

RÉFÉRENCES

1. De la Blanchardière A, Duron F. Le syndrome de Bartter. *Rev Med Interne* 1993;14: 101–6.
2. Fremont OT, Chan JCM. Understanding Bartter syndrome and Gitelman syndrome . *World J Pediatr* 2012;8: 25–30.
3. Cunha T da S, Heilberg IP. Bartter syndrome: causes, diagnosis, and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2018; 11:291–301.
4. Peters M, Jeck N, Reinalter S, Leonhardt A, Tönshoff B, Klaus G, et al. Clinical presentation of genetically defined patients with hypokalemic salt-losing tubulopathies. *Am J Med* 2002 ;112(3):183–90.
5. Guay-Woodford LM. Bartter syndrome: Unraveling the pathophysiologic enigma. *Am J Med* 1998 ;105(2):151–61.
6. Flores FX, Ojeda FJ, Calhoun DA. Bartter syndrome: Presentation in an extremely premature neonate. *J Perinatol* 2013 ;33(8):661–2.
7. Broyer M. Tubulopathies congénitales. *EMC Pédiatrie* 2004;1:59-72.
8. Castaño AG, De Nancrales GP, Madariaga L, Aguirre M, Madrid Á, Chocrón S, et al. Poor phenotype-genotype association in a large series of patients with Type III Bartter syndrome. *PLoS One* 2017;12(3).
9. Konrad M, Vollmer M, Lemmink HH, et al. Mutations in the chloride channel gene CLCNKB as a cause of classic Bartter syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(8):1449-59.
10. Reinalter SC, Jeck N, Brochhausen C, Watzer B, Nüsing RM, Seyberth HW, et al. Role of cyclooxygenase-2 in hyperprostaglandin E syndrome/antenatal Bartter syndrome. *Kidney Int* 2002 ;62(1):253–60.