

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

Centres de Références des Maladies Rénales rares
Sous l'égide de la filière ORKiD

Septembre 2021

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin.....	5
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
3.3.1 Anténatal	10
3.3.2 Néonatal	10
3.3.3 Tardif	11
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel.....	12
3.4.1 Anténatal	12
3.4.2 Néonatal	13
3.4.3 Tardif	13
3.4.4 Diagnostic génétique	15
3.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic.....	16
3.5.1 Chez l'enfant	16
3.5.2 Chez l'adulte.....	18
3.6 Recherche de contre-indications au traitement	18
3.7 Annonce du diagnostic et Conseil génétique	19
4 Prise en charge thérapeutique.....	20
4.1 Objectifs	20
4.2 Professionnels impliqués	20
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre).....	20
4.3.1 Prise en charge anténatale	20
4.3.2 Chez l'enfant	20
Equilibre hydro électrolytique	20
Indométacine.....	21
Autres thérapeutiques	21
Autres prises en charge	21
4.3.3 Chez l'adulte.....	21
Supplémentation en chlorure de sodium.....	22
Supplémentation en potassium	22
Supplémentation en magnésium.....	22
Diurétiques épargneurs de potassium.....	23
Inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines	23
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2	23
Traitement de l'hypercalciurie	23
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	23
4.5 Recours aux associations de patients	24
5 Suivi	24
5.1 Objectifs	24
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	24
5.3 Rythme et contenu des consultations	25
5.3.1 Chez l'enfant	25

5.3.2	Chez l'adulte.....	25
5.4	Examens complémentaires.....	26
5.4.1	Chez l'enfant	26
5.4.2	Chez l'adulte.....	26
6.	Situation particulière : Grossesse chez une patiente atteinte d'un syndrome de Bartter	27
Annexe 1.	Liste des participants.....	28
Annexe 2.	Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients.....	29
Annexe 3a.	Classification des Syndromes de Bartter	30
Annexe 3b.	Représentation Schématique d'une cellule de la branche large ascendante de l'anse d'Henlé et localisation des protéines impliquées dans les différentes formes de Syndrome de Bartter ..	31
Annexe 3c.	Distribution de différents types de syndrome de Bartter en France.....	32
Annexe 4.	Diagnostic différentiel de syndrome de Bartter	33
Annexe 5.	Valeurs de calciurie selon l'âge chez l'enfant	35

Liste des abréviations

AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AFM	Association Française pour les Myopathies
AFP	Alpha foetoprotéine
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARS	Agence Régionale de Santé
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CLIS	Classe d'Inclusion Scolaire
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DFGe	Débit de filtration glomérulaire estimé
ECG	Electro-cardiogramme
EIs	Effets Indésirables secondaires
ETP	Éducation Thérapeutique du Patient
HAS	Haute Autorité de Santé
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRT	Insuffisance Rénale Terminale
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
NaCl	Chlorure de Sodium
MAGED2	Melanoma-associated antigen D2
MG	Médecin Généraliste
MRC	Maladie Rénale Chronique
PA	Pression artérielle
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PC	Périmètre Crânien
P/C	Protéinurie/Créatininurie
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PTH	Parathormone
PPS	Programme Personnalisé de Scolarité
SA	Semaine d'aménorrhée
SB	Syndrome de Bartter

Synthèse à destination du médecin

Le syndrome de Bartter (SB) est une maladie génétique rare, de transmission autosomique récessive à l'exception de la forme anténatale transitoire qui est de transmission liée à l'X. Le SB est une tubulopathie avec perte urinaire de sel qui résulte d'un défaut de réabsorption rénale de chlorure de sodium dans la branche large ascendante de Henlé qui réabsorbe physiologiquement 20 à 30% du chlorure de sodium filtré par les glomérules. Cliniquement, il existe une forme sévère à début anténatal et une forme dite "classique" se manifestant chez l'enfant et plus rarement chez l'adulte.

En période anténatale, la perte d'eau et de sel provoque un hydramnios et le diagnostic est évoqué par l'échographiste ou l'obstétricien. L'hydramnios est isolé, le plus souvent majeur et d'apparition précoce (entre 22 et 30 semaines d'aménorrhée (SA)), inexplicé, parfois associé à un retard de croissance modéré. Il récidive après amnio-drainage. Il n'existe pas d'autre anomalie fœtale à l'échographie en faveur d'un diagnostic alternatif.

Il est important de faire le diagnostic en période prénatale, afin d'optimiser la prise en charge néonatale dans un service adapté au risque de prématurité et de pouvoir bénéficier d'une prise en charge néphrologique dès la naissance. S'il existe un cas index dans la famille, et que les parents ont opté pour un diagnostic prénatal, celui-ci est fait par analyse moléculaire sur biopsie de trophoblaste. A défaut, le diagnostic peut être posé devant les signes échographiques et l'analyse du liquide amniotique mesurant les protéines et l'alpha-foetoprotéine (AFP) avant le début des amniotransfusions et de tout traitement médical.

La prise en charge des SB anténataux se résume à la prise en charge de l'hydramnios et du risque de prématurité associé, les troubles hydro électrolytiques in utero étant inexistantes en raison de l'homéostasie hydro sodée assurée par le placenta et les échanges maternels. Dès la naissance les pertes hydroélectrolytiques majeures mettent en jeu le pronostic vital de l'enfant et provoquent un retard de croissance. L'enfant prématuré, déshydraté, avec une kaliémie très perturbée nécessite une prise en charge réanimatoire adaptée. La compensation des troubles hydroélectrolytiques pouvant être conséquente, elle est facilitée par l'introduction secondaire d'un anti-inflammatoire non stéroïdien, sous réserve que ce traitement n'entraîne pas lui-même ses propres complications. Ce dernier permet une réduction importante des pertes rénales et une reprise de la croissance. À la sortie de l'hôpital, les apports hydriques sodés et potassiques devront être administrés de manière fragmentée et répétée sur 24 heures. Une évaluation de l'audition est importante car une des formes de SB anténatale est associée à une surdité de perception.

Dans la majorité des cas, passée la petite enfance, l'évolution est beaucoup plus simple, les besoins nécessaires pour compenser les pertes hydriques et électrolytiques rapportées au poids étant beaucoup plus faibles. La forme transitoire liée à l'X (*MAGED2*) donne des formes anténatales sévères avec cependant une évolution favorable et dans la grande majorité des cas un arrêt de toute supplémentation avant l'âge de 1 an.

Le diagnostic de SB peut être évoqué chez le nourrisson ou le jeune enfant et plus rarement chez l'adulte : lors d'un épisode de déshydratation survenant à l'occasion d'une affection digestive ou infectieuse, lors de l'évaluation d'un retard staturo-pondéral, devant des symptômes liés à l'hypokaliémie, voire devant la découverte d'une lithiase rénale ou une néphrocalcinose compliquant l'hypercalciurie.

À côté du tableau très sévère du SB anté- ou néonatal, le SB classique apparaît comme une pathologie moins sévère. Le risque de déshydratation extracellulaire dans la petite enfance est réduit, l'hypokaliémie est généralement bien tolérée, la polyurie également modérée n'altère que très peu la qualité de vie. Le diagnostic est généralement posé dans l'enfance ou dans l'adolescence sur un bilan de retard de croissance, d'un léger retard du développement psychomoteur ou d'une asthénie. L'hypokaliémie peut être de découverte fortuite sur un bilan

préopératoire ou d'une pathologie intercurrente. D'un point de vue psychologique, le retard de croissance et la polyurie nocturne, souvent responsable d'une énurésie peuvent avoir un retentissement sur le bien-être de l'enfant. Chez l'adolescent ou à l'âge adulte, le SB classique se rapproche plus du syndrome de Gitelman, tubulopathie avec perte de sel la plus fréquente.

Les signes biologiques caractéristiques du SB sont l'association d'une alcalose hypokaliémique chronique (souvent sévère avec kaliurèse inappropriée et chlorurie conservée) et d'un syndrome de perte rénale de sel (défini par un hyperaldostéronisme secondaire associé à natriurèse conservée). La magnésémie est généralement normale ou peu abaissée.

Prise en charge thérapeutique

Le suivi du patient est multidisciplinaire associant : le pédiatre, le médecin généraliste, en coordination avec le néphrologue, néphrologue pédiatre, ORL, et l'ensemble des spécialistes pouvant être impliqués dans la prise en charge des atteintes d'organe et leurs complications. Tous les patients pédiatriques présentant un SB doivent bénéficier d'un suivi en néphrologie pédiatrique. L'objectif du suivi est de favoriser une croissance staturo-pondérale adéquate, la correction des troubles hydroélectrolytiques, le dépistage d'une surdité, la préservation de la fonction rénale, la prévention et le dépistage des effets secondaires des traitements et de minimiser le retentissement psychologique et social de la pathologie.

Compensation des pertes hydriques et électrolytiques. La prise en charge thérapeutique repose principalement sur la supplémentation orale en électrolytes et en eau. Pour les formes à début précoce, la période néonatale nécessite une surveillance attentive et une hospitalisation "facile" en cas de risque surajouté (gastroentérite, contexte infectieux...) du fait de l'absence d'autorégulation tubulaire chez le nourrisson. Dans certains cas, la voie entérale (sonde nasogastrique /gastrostomie) peut être nécessaire notamment dans les formes à révélation anténatale. Très exceptionnellement, une néphrectomie uni- voire bilatérale a pu être réalisée en raison d'une perte en sel incontrôlable.

Chez l'adulte, contrairement au jeune enfant, il n'est pas toujours nécessaire d'apporter systématiquement une supplémentation orale en NaCl, les patients ayant spontanément une alimentation très riche en sel de table. La supplémentation en potassium se fait de préférence sous forme de chlorure de potassium. La kaliémie cible >3.0 mmol/l est souvent difficile à atteindre. L'administration de potassium par voie intraveineuse ne doit être utilisée qu'en situation aiguë, lors d'une aggravation de l'hypokaliémie avec retentissement clinique. Elle n'a pas pour but de normaliser la kaliémie mais de traiter les symptômes cliniques. En cas d'hypomagnésémie, une supplémentation orale est préconisée car l'hypomagnésémie peut entraîner une fuite urinaire de potassium.

Alimentation

Une attention particulière doit être donnée aux apports alimentaires de l'enfant : l'importance des apports hydriques et électrolytiques peuvent entraîner une diminution des ingesta, et donc de l'apport calorique.

Indométacine

Son utilisation a pour but de limiter la polyurie et les troubles hydro électrolytiques. Il est introduit à petite dose (0.5-1 mg/kg/j) puis augmenté progressivement à 3 mg/kg/j en trois prises. En période néonatale, l'introduction de l'indométacine doit être prudente (après discussion avec les spécialistes concernés et le plus tardivement possible), du fait de l'immaturation globale du nouveau-né qui l'expose aux risques d'entéocolite, d'insuffisance rénale aiguë avec possiblement un risque d'insuffisance rénale chronique séquellaire.

Le SB fait partie des affections de longue durée (ALD) exonérantes. Un protocole de soins doit être mis en place.

L'atteinte de la fonction rénale

L'altération du débit de filtration glomérulaire est variable selon le type de SB et est multifactorielle. Une surveillance coordonnée du pédiatre et d'un néphrologue est indispensable, avec surveillance échographique à la recherche d'une néphrocalcinose. Les épisodes de déshydratation combinés avec l'utilisation d'un anti-inflammatoire non stéroïdien exposent le patient au risque d'insuffisance rénale aiguë. Le risque de maladie rénale chronique dans le SB classique n'est pas nul. L'apparition de kystes rénaux ou d'une protéinurie peut être observée.

L'atteinte de l'audition

Dans les formes rares avec surdité, il est très important de mettre en place rapidement une prise en charge spécifique afin de prévenir un retard du langage et des acquisitions.

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

Il est recommandé, particulièrement pour le jeune enfant, une évaluation régulière des acquisitions avec, selon les cas, un bilan orthophonique et psychomoteur. En cas de trouble des apprentissages, une prise en charge multidisciplinaire devra être organisée rapidement afin de favoriser le développement de l'enfant, par exemple dans le cadre d'un CAMSP avant l'âge de 6 ans. Dès l'entrée à l'école, en cas de difficultés rencontrées par l'enfant et par l'enseignant, la mise en place d'une AESH (accompagnant d'enfant en situation de handicap) peut être demandée. Parfois, une scolarité adaptée est nécessaire (exemple: CLIS). Une adaptation des soins à la scolarité est recommandée.

Certaines situations particulières nécessitent une prise en charge par des experts :

- Les femmes enceintes atteintes d'un SB et celles dont le fœtus est diagnostiqué ou suspecté de SB, seront orientées vers une maternité de niveau 3 au minimum, avec l'avis d'un centre de référence.
- Chez les enfants, compte tenu de l'importance des apports sodés, très inhabituels en pédiatrie, il est important d'éduquer les parents à anticiper toute situation comme une intervention chirurgicale qui pourrait nécessiter l'arrêt transitoire du traitement (apports oraux et indométacine) et la mise en place de perfusion. Le risque de minimiser les besoins en eau et électrolytes en cas de jeûne étant majeur, il est recommandé de surveiller l'état d'hydratation et l'équilibre hydro- électrolytique et de contacter l'équipe de néphrologie référente pour estimer les besoins en eau, potassium et chlorure de sodium.

Tout patient devrait être porteur d'une Carte patient ORKiD avec le nom du médecin référent et les coordonnées du centre de référence.

Informations utiles : Les adresses des centres de référence et de compétences, se trouvent sur le site de la filière ORKiD (maladies rénales rares) www.filiereorkid.com , celles des associations de patients et d'Orphanet, dans l'Annexe 2.

Texte du PNDS

1 Introduction

La prévalence du SB généralement proposée est de 1/1 000 000, mais elle serait aux alentours de 1/300 000 lorsqu'on se base sur la fréquence des hétérozygotes dans la population générale (base de données GnomAD, <https://gnomad.broadinstitute.org/>). Cette fréquence serait plus en accord avec l'expérience des centres de références génétiques français.

Le SB se divise en 2 entités cliniques : le SB anténatal/néonatal et le SB dit classique. Il résulte d'un défaut de réabsorption rénale de chlorure de sodium dans la branche ascendante large de Henlé qui réabsorbe physiologiquement 20 à 30% du sel filtré par les glomérules. Le SB associe une perte de sel prononcée, une alcalose métabolique hypokaliémique et le plus souvent une hypercalciurie.

Le SB anténatal se caractérise par la survenue d'un hydramnios isolé et inexplicable apparaissant entre 22 et 30 SA en l'absence d'autre anomalie fœtale à l'échographie. Il peut nécessiter des amnio-drainages de fréquence variable. Le SB néonatal se caractérise par une perte hydro-sodée importante avec troubles hydroélectrolytiques, l'hypokaliémie pouvant être précédée d'une hyperkaliémie transitoire dans le type 2. Le Bartter classique se présente comme une perte rénale de sodium et potassium de révélation plus tardive, associant dans certains cas une hypercalciurie.

Le SB est actuellement classé en 6 grands sous-types selon le gène affecté :

Les sous-types 1 à 4a ont une transmission autosomique récessive et sont dus à des variations pathogènes bi alléliques dans les gènes suivants :

- Le SB de type 1 (SB1) dans le gène *SLC12A1* codant pour le cotransporteur luminal sodium-potassium-2 chlore NKCC2 qui permet le transport de ces ions du liquide tubulaire vers la cellule (membrane apicale).
- Le SB de type 2 (SB2) dans le gène *KCNJ1* codant pour le canal potassique ROMK1 qui recycle le potassium dans la membrane apicale.
- Le SB de type 3 (SB3) dans le gène *CLCNKB* codant pour le canal chlorure rénal ClC-Kb de la membrane basolatérale qui permet la sortie du chlore de la cellule.
- Le SB de type 4a (SB4a) dans le gène *BSND* codant pour la Barttine, une sous unité régulatrice de ClC-Kb et ClC-Ka, les deux canaux chlorure basolateraux.
- Le SB de type 4b (SB4b) est une maladie digénique causée par une perte de fonction des 4 allèles des gènes *CLCNKA* et *CLCNKB*.
- Enfin, le SB anténatal transitoire (SB5) est une maladie liée à l'X due à des mutations du gène *MAGED2*. La protéine MAGE-D2 contrôle l'expression de NKCC2 et du co-transporteur Na-Cl du tube contourné distale.

Les types 1, 2, 4a, 4b et 5, ont un début anténatal alors que le phénotype du type 3 est variable : il peut se présenter comme un SB anténatal, classique, ou avoir une présentation moins sévère similaire à celle du syndrome de Gitelman.

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 SB. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la 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 SB. 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 de la filière ORKiD (www.filiereorkid.com).

3 Diagnostic et évaluation initiale :

3.1 Objectifs

- Confirmer le diagnostic le plus précocement possible et faire un dépistage anténatal quand c'est indiqué.
- Faire un bilan des atteintes d'organes associées et organiser la prise en charge spécialisée en fonction (suivi néphrologique, nutritionnel, cardiologue, ORL, rhumatologique, psychologue, etc.)
- Prévenir et prendre en charge, le cas échéant, la prématurité
- Annoncer le diagnostic : informer les parents et le patient (lorsque son âge le permet) de l'histoire naturelle de la maladie, de sa prise en charge et de son mode de transmission.
- Organiser le dépistage intra-familial.
- Evaluer le retentissement scolaire, socio-professionnel et familial.
- Informer de l'existence d'associations de patients.
- Adopter une stratégie de suivi.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Au diagnostic

- échographiste ou obstétricien
- pédiatre, plus généralement le néphrologue pédiatre, ou le néphrologue adulte, médecin traitant

Pour la prise en charge du patient

- néphrologue en coordination avec le médecin traitant ou le pédiatre ou néonatalogue selon le cas, ORL, généticien, gynécologue,
- les acteurs médico-sociaux selon les besoins du patient (psychologue, diététicienne, orthophoniste, médecin scolaire, infirmière scolaire, enseignants).

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

3.3.1 Anténatal

La possibilité d'un diagnostic anténatal du SB a été évoquée dès 1984. Depuis, quelques publications ont permis d'affiner les caractéristiques échographiques et biochimiques des fœtus porteurs d'un SB.

Le diagnostic de SB dans sa forme anténatale est actuellement fait par analyse moléculaire sur biopsie de trophoblaste si les parents ont opté pour un diagnostic prénatal et qu'il existe un cas index dans la famille, après une consultation de génétique.

Cependant, certains diagnostics sont faits en l'absence de cas index devant des signes échographiques.

Le risque principal du SB se manifestant *in utero* est l'accouchement prématuré lié à l'excès de liquide amniotique qui entraîne une distension de l'utérus et une rupture prématurée de la poche des eaux. L'hydramnios est attribué à la polyurie fœtale.

Les signes échographiques en faveur d'un SB néonatal sont :

- Hydramnios isolé, inexpliqué, le plus souvent majeur, d'apparition précoce, entre 22-30 SA (parfois plus précoce) et récidivant dans la semaine qui suit un amniodrainage.
- Un retard de croissance modéré peut être associé
- Il n'existe pas d'autre anomalie fœtale en faveur d'un diagnostic différentiel

Une amniocentèse est recommandée afin de réaliser une analyse biochimique du liquide amniotique. Les concentrations du chlore et de l'aldostérone ont été retrouvées anormalement élevées mais de façon inconstante dans les différentes études.

En revanche, un Index de Bartter dans le liquide amniotique a été défini en 2010, qui a une bonne sensibilité et spécificité avec un seuil de 0,25g/L. Cet index est le résultat de la multiplication des protéines totales et d'AFP du liquide amniotique (toutes deux exprimés en multiples de la médiane ou MoM, ce qui correspond au rapport entre la valeur dosée et la valeur médiane préalablement définie pour le même âge gestationnel). Il doit être mesuré avant le début des amniodrainages et de tout traitement médical.

Lors de l'amniocentèse, du liquide amniotique pourra être conservé pour une éventuelle analyse génétique en cas de forte suspicion diagnostique de SB. Certaines mutations donnent des formes anténatales plus sévères (SB5 - *MAGED2*).

3.3.2 Néonatal

Le tableau néonatal précoce est marqué par une déshydratation sévère et une hyponatrémie de déplétion, reflétant un défaut de réabsorption tubulaire. Elle est la conséquence d'une polyurie franche (diurèse > 5 mL/kg par heure) secondaire à une perte intense de sodium et au défaut du constitution du gradient osmotique cortico-médullaire.

La survenue de l'hypokaliémie par perte de potassium est parfois retardée, et survient habituellement après un âge corrigé de 32–34 SA, facilitant alors le diagnostic de SB. La natriurèse peut être encore élevée pendant plusieurs semaines chez les nourrissons prématurés atteints de SB néonatal.

Il existe également un retard de croissance: non reprise du poids de naissance, voire, perte de poids, en raison de la déshydratation. La pression artérielle est normale malgré les taux élevés de rénine et d'aldostérone.

3.3.3 Tardif

Après la période néonatale, le tableau clinique est plus modéré et correspond le plus souvent à la forme dite classique du SB mais peut cependant correspondre à des formes génétiques variables.

Circonstances de découverte

Le diagnostic peut être évoqué chez le nourrisson ou le jeune enfant voire plus rarement chez l'adulte lors d'un épisode de déshydratation survenant à l'occasion d'une pathologie digestive ou infectieuse, devant des symptômes liés à l'hypokaliémie voire devant la découverte d'une néphrocalcinose ou de lithiases.

Chez le nourrisson le diagnostic est souvent découvert lors de l'évaluation d'un retard de croissance ou à l'occasion de troubles digestifs (anorexie, diarrhée, vomissements) avec déshydratation révélant une incapacité rénale à s'adapter aux pertes de sodium extra rénales. A cette occasion, une hypercalciurie peut être mise en évidence, voire une néphrocalcinose dans les formes les plus sévères.

Chez l'enfant plus grand, un retard de croissance, qui est pratiquement constant dans le SB, conduit à la découverte de l'hypokaliémie, avec ou sans néphrocalcinose. Un syndrome polyuropolydipsique, un léger retard du développement psychomoteur ou encore des symptômes secondaires à l'hypokaliémie (faiblesse musculaire, constipation, crampes et plus rarement une paralysie avec rhabdomyolyse) conduisent à suspecter le diagnostic.

Dans des cas plus rares, le SB est diagnostiqué à l'âge adulte devant des symptômes modérés d'hypovolémie chronique avec hypokaliémie (pseudo-Gitelman) ou devant une néphrocalcinose et/ou des lithiases avec hypercalciurie.

Éléments du diagnostic

Interrogatoire et clinique

La recherche d'antécédents familiaux évocateurs d'une perte de sel (décès dans la petite enfance, déshydratation, retard de croissance, etc), de la notion de consanguinité, d'un antécédent de prématurité et ou de polyhydramnios doit être systématique.

L'interrogatoire des parents et/ou du patient permet souvent de retrouver une avidité pour le sel généralement marquée et précoce (nourrisson, jeune enfant) (consommation de cornichons ou gros sel) ainsi qu'une appétence pour les aliments riches en potassium (citron et vinaigre).

Une symptomatologie sensitive et musculaire est souvent retrouvée avec une fatigabilité inhabituelle, la survenue de crampes musculaires au repos (plutôt reliées à la déplétion potassique) ou après l'effort (souvent en rapport avec la déshydratation extra cellulaire), une nycturie ou une polyurie favorisée par la déplétion potassique et le trouble de concentration urinaire. Lors des épisodes aigus, une baisse de la force musculaire (voire une tétraparésie en déplétion profonde) et sur l'ECG l'apparition d'une onde U avec allongement du segment QT peuvent être observés.

Une symptomatologie digestive liée à l'hypokaliémie peut également être retrouvée avec des douleurs abdominales, une constipation, voire une gastroparésie.

Chez l'adulte la découverte d'une hypokaliémie lors d'un examen systématique (bilan préopératoire) permet dans des cas rares de diagnostiquer des formes modérées de Bartter. La découverte d'une néphrocalcinose ou de lithiases isolées conduit parfois à la découverte des formes modérées rares.

Le diagnostic biologique

Les signes biologiques résultent d'un défaut de réabsorption du sodium dans la branche large ascendante de Henlé. Cette fuite sodée est responsable d'une perte rénale de sodium avec hypovolémie chronique, stimulation du système rénine angiotensine aldostérone avec une hypokaliémie. S'y associe de manière variable, un défaut de réabsorption de calcium et une hypercalciurie, un défaut de constitution du gradient osmotique corticomédullaire responsable d'une diminution des capacités de concentration des urines et une polyurie.

Les signes biologiques caractéristiques du SB sont donc

- Une hypokaliémie chronique souvent sévère avec kaliurèse inappropriée (kaliurèse supérieure à 40 mmol/24 h ou rapport potassium urinaire/créatinine urinaire supérieure à 2,0 mmol/mmol sur échantillon urinaire). Si les osmolalités sanguines et urinaires ont été évaluées, il est possible de calculer le gradient transtubulaire de potassium ou TTKG le quel est augmenté ($TTKG = (K \text{ Urinaire} / K \text{ plasmatique}) / (\text{Osmolalité urinaire} / \text{Osmolalité plasmatique})$)
- Une perte de sodium (déplétion sodée avec natriurèse conservée : natriurèse > 20 mmol/24h ou > 20 mmol/l ou une fraction excrétée de Sodium > 1%)
- Chlorurie conservée
- Réninémie augmentée et aldostéronémie normale ou augmentée selon la kaliémie
- Alcalose métabolique associée à l'hypokaliémie
- Hypercalciurie inconstante avec un rapport Ca/Creat urinaire augmenté ; ce rapport est variable selon l'âge de l'enfant (Annexe 5) ; chez l'adulte l'hypercalciurie est définie comme un rapport > 0,4 mmol/mmol ou une calciurie > 0.10 mmol/kg/24h
- Magnésémie généralement normale ; une hypomagnésémie peut être observée chez les patients avec SB de type 3.

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

3.4.1 Anténatal

Les diagnostics différentiels en prénatal sont les autres causes d'hydramnios essentiellement liés à des obstacles à la déglutition ou une hyperdiurèse.

Les obstacles sont les anomalies morphologiques du tube digestif haut telles les atrésies de l'œsophage, les sténoses duodénales ou encore certaines atrésies du grêle. Les anomalies de la déglutition d'origine neurologique sont également à l'origine d'hydramnios comme les nécroses de la corne antérieures de la moelle, des anomalies génétiques type amyotrophie spinale, syndrome de Pierre-Robin ou certaines myasthénies maternelles à retentissement fœtal. Dans ces cas, l'hydramnios peut être important mais pas autant que dans un SB et il existe des signes échographiques associés à l'hydramnios qui permettent d'orienter le diagnostic.

La diarrhée aqueuse intra-utérine, présente dans les diarrhées chlorée et sodée congénitales, est responsable d'un hydramnios à la fin du deuxième trimestre et de naissances prématurées. Dans ces maladies à transmission autosomique récessive, une dilatation de l'intestin fœtal peut également être observée à l'échographie.

La principale cause d'hyperdiurèse *in utero* est le diabète gestationnel mais s'accompagne d'une macrosomie fœtale et nécessite rarement un amniodrainage.

Seul le SB est responsable d'un hydramnios précoce, majeur et nécessitant des amniodrainages hebdomadaires. A noter que l'hydramnios dans le SB de type 3 peut-être plus tardif avec des grossesses qui arrivent proches du terme.

Il est important de faire le diagnostic en période prénatal afin d'optimiser la prise en charge néonatale dans un service adapté au risque de prématurité et à une prise en charge néphrologique dès la naissance.

3.4.2 Néonatal

Le diagnostic biologique est posé sur l'association entre :

- Hyponatrémie (quand la perte sodée nette est supérieure à la perte hydrique nette)
- Hypokaliémie
- Alcalose métabolique hypochlorémique
- Contraction du volume extracellulaire/hémoconcentration
- Associées à une excrétion urinaire inappropriée de sodium, chlore et potassium
- élévation importante de l'aldostérone et de la rénine plasmatiques

L'augmentation de l'excrétion des prostaglandines urinaires est un critère additionnel mais non indispensable (pas de mesure en routine dans la plupart de centres).

La confirmation est ensuite faite sur l'étude génétique : Cf paragraphe 3.4.4 ci-dessous et Annexe 3

Diagnostic différentiel :

- Diarrhée chlorée congénitale: perte extrarénale de NaCl responsable d'une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone entraînant une alcalose hypokaliémique et hypochlorémie profonde ; mais avec une bonne adaptation rénale et des concentrations de sodium et chlorure urinaires effondrées. A noter que chez le nourrisson la diarrhée aqueuse peut-être confondue avec des urines ce qui peut retarder le diagnostic. Une distension abdominale est souvent présente.
- Diarrhée sodée congénitale : Tableau similaire mais la perte fécale de sodium est associée à une acidose métabolique.
- Tubulopathie iatrogène: induite par les aminosides, diurétiques de l'anse.
- Sténose du pylore : vomissements entraînant une alcalose hypokaliémique et hypochlorémie profonde. Mais bonne adaptation rénale et concentrations de sodium et chlorure urinaires effondrées.
- Mucoviscidose : l'adaptation rénale est également bonne, avec concentrations de Sodium et Chlorure urinaires effondrées.

3.4.3 Tardif

Le diagnostic différentiel se pose de manière différente en fonction de l'âge de découverte et de la sévérité du tableau. Au contraire de l'enfant, la découverte à l'âge adulte poussera à éliminer en premier lieu les pathologies rénales ou extrarénales de perte de sel, acquises ou iatrogènes.

Les pertes chroniques de sel d'origine extra-rénales sont d'abord éliminées

- La diarrhée chronique ou la prise de laxatifs sont caractérisées par une natriurèse effondrée (natriurèse < 20 mmol/24h).
- La déplétion chlorée chronique reste le principal diagnostic différentiel du fait de la persistance d'une natriurèse élevée lorsque le processus initial reste actif mais la chlorurie effondrée permet de rétablir le diagnostic. Ce sont :
 - les exceptionnelles diarrhées chlorées dont le diagnostic n'a pas été fait en période néonatale
 - les aspirations gastriques ou surtout les vomissements répétés, plus ou moins cachés (anorexie-boulimie), qui restent parfois difficiles à mettre en évidence.

Les hyperminéralocorticismes et syndromes apparentés dont les formes de pseudohyperaldostéronisme (hyperplasie congénitale des surrénales) avec hypokaliémie par perte rénale de potassium sont facilement éliminés du fait de l'augmentation de la pression artérielle avec une rénine freinée.

Les autres tubulopathies avec perte de sel, congénitales ou acquises sont à éliminer (cf Annexe 4) :

a. Les tubulopathies congénitales

La perte de sel peut être associées ou non à une hypokaliémie ou une néphrocalcinose

- Le syndrome de Gitelman reste le principal diagnostic différentiel devant une tubulopathie avec perte de sel, hypokaliémie et alcalose métabolique. L'âge et le mode de découverte (adolescent ou jeune adulte avec une découverte surtout fortuite), la présence d'une hypomagnésémie et d'une hypocalciurie permettent souvent d'orienter le diagnostic. Ce n'est parfois que le diagnostic génétique qui permet de rétablir le diagnostic entre SB3 et Gitelman
- Les acidoses tubulaires distales peuvent s'accompagner de néphrocalcinose avec hypokaliémie mais elles sont associées à une acidose métabolique d'origine tubulaire et une déplétion volémique souvent moins sévère, parfois des signes extra-rénaux comme la surdité.
- Le syndrome de Dent, maladie liée à l'X, peut s'associer à une hypercalciurie, une néphrocalcinose, avec parfois une perte de sodium et de potassium dans le cadre de l'atteinte proximale. Cependant l'existence d'une protéinurie tubulaire permet de réorienter le diagnostic.
- L'hypomagnésémie, hypercalciurie familiale avec néphrocalcinose liée à des mutations dans les gènes des claudines 16 et 19 est caractérisée par une perte rénale de calcium et de magnésium mais sans syndrome de perte de sel (kaliémie, rénine et aldostéronémie normales)
- La néphropathie liée au gène *HNF1B* à l'état hétérozygote, héritée ou *de novo*, est potentiellement associée à des anomalies pancréatiques (avec un diabète de type II du sujet jeune MODY5) des anomalies de développement rénal et urogénital chez la femme ou une stérilité chez l'homme et des anomalies hépatiques. Environ 50% des patients présentent une tubulopathie avec une hypomagnésémie avec parfois hypokaliémie et hypocalciurie mais sans perte de chlorure de sodium.
- 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 du gène *KCNJ10* codant pour le canal potassique Kir4.1. Il associe des convulsions, une surdité neurosensorielle, une ataxie, un déficit intellectuel et une tubulopathie avec hypokaliémie, alcalose métabolique et hypomagnésémie).
- Une nouvelle tubulopathie décrite récemment, due à des mutations du gène *KCNJ16* codant pour le canal potassique Kir5.1, est également caractérisée par une hypokaliémie sévère, une perte de sel et une surdité. Néanmoins les patients peuvent présenter une acidose ou une alcalose reflétant des rôles de ce canal dans le tubule proximal ou il forme des hétérodimères avec Kir4.2 et dans le tubule contourné distal ou il forme des hétérodimères avec Kir4.1.
- Les tubulopathies liées à des cytopathies mitochondriales peuvent se présenter initialement par un tableau de tubulopathie isolée avec des tableaux divers en particulier de perte de sel.
- Le syndrome HELIX est une tubulopathie par perte de sel associant une hypokaliémie, une hypermagnésémie, une calciurie basse et des manifestations extrarénales touchant les glandes exocrines (hypohydrose, ichtyose-xérostomie).
- L'hypocalcémie autosomique dominante-1 causée par des mutations activatrices du gène du récepteur sensible au calcium (*CASR*) peut s'associer avec une perte de sel, du fait de

l'effet inhibiteur de ce récepteur sur la réabsorption sodée dans la branche large ascendante.

b. Les tubulopathies acquises

Lorsqu'il n'y a pas de kaliémie de référence il est parfois difficile de différencier une tubulopathie acquise d'un SB classique.

Peu fréquentes chez l'enfant, elles doivent se poser comme diagnostic différentiel chez l'adulte du fait de la fréquence des causes iatrogènes.

La prise cachée de diurétiques reste un diagnostic difficile. La variabilité dans le temps des troubles ioniques (sévérité de l'hypokaliémie, de l'alcalose, etc) et la réponse rénale appropriée à la déplétion sodée à distance d'une prise (natriurèse et chlorurèse effondrées) permettent le diagnostic. La recherche de diurétiques par dépistage pharmacologique peut être proposée.

La toxicité de certains médicaments doit être recherchée surtout chez l'adulte

- Agents néphrotoxiques comme les aminoglycosides, l'amphotéricine, les métaux lourds, le cisplatine...
- L'hypokaliémie induite par les médicaments responsables de perte rénale de potassium (antibiotiques, diurétiques, minéralocorticoïdes) peuvent mimer un tableau à minima de SB

Les pathologies auto-immunes comme le syndrome de Sjögren et la sarcoïdose peuvent être responsables de tableau de Gitelman auto-immun.

3.4.4 Diagnostic génétique

Comme décrit dans l'introduction, le SB est hétérogène du point de vue génétique et la classification utilisée est fonction du gène impliqué (Annexe 3). La détection de variations pathogènes bi-alléliques dans un ou deux (type 4b) des 5 gènes responsables de formes récessives ou d'une variation hémizygote dans le gène *MAGED2* responsable de la forme transitoire (SB5) permet la confirmation du diagnostic. Cette confirmation est importante du point de vue clinique et génétique pour les raisons suivantes :

- a. La confirmation du diagnostic dans un contexte clinique complexe : par exemple chez le grand prématuré avec une fonction tubulaire immature et retard à l'installation de l'hypokaliémie.
- b. La recherche de manifestations extrarénales associés au SB4.
- c. La mise en place d'un suivi adapté selon les complications et caractéristiques décrites dans chaque type de SB (voir description ci-après et l'Annexe 3)
- d. Le conseil génétique (voir chapitre 3.7)

Les principales particularités de chaque type de SB sont résumées dans l'Annexe 3 et décrites ci-dessous:

- SB1: forme la plus typique de SB anténatal avec un hydramnios précoce, une polyurie massive et une néphrocalcinose.
- SB2 : forme de SB anténatal; les patients peuvent présenter une hyperkaliémie transitoire dans deux tiers de cas, souvent associée à une acidose métabolique, également transitoire. Cela est dû à la présence du canal ROMK1 dans les cellules principales du canal collecteur. Sa perte de fonction dans le SB2 couplée à un retard de compensation par d'autres canaux potassiques associé à la prématurité retardent l'apparition de la perte rénale de potassium.
- SB3: grande variabilité phénotypique. Environ 50% des cas présentent un SB classique, 25 % un SB anténatal et chez le 25% restants, la présentation est plus proche d'un syndrome de Gitelman. Dans les cas avec présentation anténatale, l'hydramnios peut être plus tardif;

certain patients peuvent même avoir une présentation néonatale sans avoir eu d'hydramnios. Il est également caractérisé par une déplétion chlorée plus marquée. L'hypercalciurie et la néphrocalcinose ne sont pas constantes. Cette sévérité variable et l'hypochlorémie observée sont probablement dues à l'expression du canal chlore CIC-Kb dans la branche large ascendante, dans le tubule contourné distal et dans le canal collecteur.

- SB4: forme de SB anténatal dont la caractéristique la plus importante est la présence d'une surdité neurosensorielle sévère et précoce sur toutes les fréquences (expression des canaux CIC-Ka et CIC-Kb et de la barttine dans l'oreille interne). De même que dans le type 3, l'hypercalciurie et la néphrocalcinose ne sont pas constantes.
- SB5: présentation anténatale avec toutes les caractéristiques d'un SB sévère. Etant la seule forme liée à l'X, il touche principalement les sujets de sexe masculin. Un hydramnios plus précoce et sévère que dans les autres types de SB anténatal peut être observé. Cependant, la tubulopathie s'améliore spontanément au cours de la première année de la vie. Dans cette forme une macrosomie harmonieuse et une chlorémie normale ou élevée ont été observées. Certains cas sont associés à des manifestations syndromiques.

En tenant compte de cette hétérogénéité, l'analyse simultanée de régions codantes de 6 gènes avec le séquençage à haut débit est aujourd'hui la méthode de choix dans les laboratoires de diagnostic. Les variations de séquence pathogènes sont des variations ponctuelles localisées dans toutes les régions des gènes impliqués. De plus, les variations touchant le gène *CLCNKB* comportent un pourcentage élevé de délétions et de recombinaisons homologues avec son gène voisin et homologue *CLCNKA*; environ 30% de patients ont un grand réarrangement à l'état homozygote ou à l'état hétérozygote associé à une variation ponctuelle. Des délétions ont été également décrites dans les gènes *KCNJ1*, *BSND* et *MAGED2*, mais de façon occasionnelle.

Après analyse de régions codantes et recherche de grands réarrangements, une seule variation hétérozygote est détectée chez 5 à 15% de 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.

Malgré l'analyse de tous les gènes, entre 15 et 20% de cas avec diagnostic clinique de SB n'ont pas de confirmation génétique.

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

3.5.1 Chez l'enfant

Au moment du diagnostic, des signes de formes sévères ou d'atteintes associées doivent être recherchés sans attendre les résultats du diagnostic génétique

On va ainsi évaluer :

- Les conséquences rénales :
 - D'un point de vue clinique :
 - Évaluation de l'état d'hydratation du patient (poids, croissance staturo-pondérale, signes de déshydratation intra- ou extra-cellulaire)
 - Quantification du syndrome polyuro-polydipsique
 - Rechercher des accès de fatigue, survenue de crampes (conséquences de l'hypokaliémie et de la déshydratation chronique)
 - D'un point de vue biologique :
 - Evaluation de l'adéquation des apports sodés et hydro-électrolytique à l'aide du ionogramme sanguin (Na, K Cl et degré d'alcalose métabolique), de la protidémie et des dosages de la rénine et de l'aldostérone.

- Évaluation du bilan phosphocalcique (pour dépister les carences en vitamine D, une hypomagnésémie, une hyperparathyroïdie et de rares cas d'hypophosphatémie pouvant nécessiter une supplémentation) :
 - Calcémie, phosphorémie, magnésémie, dosage de la PTH et de la vitamine D.
 - Sur échantillon d'urine sur une miction : calciurie, magnésurie, la créatininurie.
- Estimation du débit de filtration glomérulaire par dosage de la créatinémie (Attention, il faut utiliser la formule de Schwartz chez l'enfant)
- Recherche d'une protéinurie et/ou microalbuminurie (sur échantillon sur une miction)
- D'un point de vue radiologique :
 - Echographie rénales et des voies urinaires pour rechercher : une néphrocalcinose (fréquente) ou des lithiases, des kystes rénaux ou une uropathie secondaire
- Les conséquences extrarénales :
 - D'un point de vue clinique :
 - Un retard staturo-pondéral et/ou du périmètre crânien liés à la déshydratation chronique ou à une anorexie secondaire avec des apports caloriques insuffisants. En effet, les formes de Bartter sévères nécessitant des apports hydrosodés majeurs peuvent entraîner des difficultés d'apport calorique secondaires aux volumes d'hydratation nécessaires. L'évaluation des prises caloriques doit être faite à intervalles réguliers, car les patients peuvent nécessiter une supplémentation entérale en eau, sels et/ou en calories.
 - Un retard de développement psychomoteur ou des apprentissages nécessitant une prise en charge spécifique
 - D'un point de vue paraclinique :
 - Recherche d'un déficit en GH (dosage IgF1 et adresser en endocrinologie si besoin) en cas de retard de croissance staturo-pondéral malgré des apports hydroélectrolytiques adéquats.
 - Faire des radiographies osseuses ou EOS corps entier pour rechercher des anomalies osseuses liées aux anomalies chroniques du bilan phosphocalcique en cas de retard diagnostic
 - Faire ECG et échographie cardiaque à la recherche d'anomalies cardiaques secondaires à l'hypokaliémie et à la déshydratation chronique.
 - Faire de façon systématique des PEA (potentiels évoqués auditifs) ou un audiogramme selon l'âge pour rechercher une atteinte ORL associée

En fonction du génotype, l'évolution à moyen et long terme des patients présentant un SB est variable:

Chez les patients présentant un SB avec une variation pathogène de *MAGED2*, bien qu'ayant un phénotype marqué à la naissance avec des pertes hydrosodées conséquentes, on observe une évolution favorable pendant les premiers mois de vie avec, dans la grande majorité des cas, l'arrêt de toute supplémentation avant l'âge de un an. Ces patients ne présentent pas à ce jour, de détérioration de la fonction rénale à long terme.

L'altération du débit de filtration glomérulaire est plus marqué chez les patients présentant un SB de type 1 et 4a. En effet, dans la cohorte française, un DFG <90 ml/min/1.73m² a été observé chez 87% et 54% de patients ayant un SB de type 1 et 4a respectivement (suivi médian de 11 et 14 ans). En revanche, chez les patients présentant un SB de type 2 et 3, un DFG < 90ml/min/1.73m² a été observé chez 35 et 25% respectivement (suivi médian de 14 et 15 ans). Ces données montrent l'importance des mesures de néphroprotection qui doivent s'appliquer chez ces patients à très long terme.

3.5.2 Chez l'adulte

Nous ne parlerons pas ici des patients parvenus à l'âge adulte avec diagnostic de SB dans la prime enfance.

Le SB diagnostiqué à l'âge adulte est relativement rare, à la différence du syndrome de Gitelman. Les formes de l'adulte se limitent en général à un tableau d'alcalose hypokaliémique avec signes de déshydratation extracellulaire (pression artérielle limite basse, crampes nocturnes, appétence pour le sel), une calciurie normale ou élevée et une hypomagnésémie en général modérée ou absente. A la différence des formes néonatales et pédiatriques, il n'y a en général pas de trouble de concentration cliniquement perceptible, le pouvoir maximal de concentration restant suffisamment élevé pour ne pas s'accompagner de syndrome polyuro-polydipsique. La diminution de la réabsorption rénale de calcium n'est pas présente chez tous les patients. Quand elle existe, elle entraîne une diminution de la calcémie (qui peut rester normale basse) et une hyperparathyroïdie secondaire; celle-ci maintient la calcémie par une hyperabsorption digestive de calcium et favorise la réabsorption tubulaire du calcium.

Le bilan d'extension est donc relativement limité chez l'adulte :

- Une échographie ou un scanner rénal au diagnostic permet de dépister la présence d'une néphrocalcinose
- les marqueurs plasmatiques simples (créatininémie, protéinurie) permettent une évaluation simple de la fonction rénale.
- Les atteintes extra-rénales chez l'adulte sont anecdotiques, et se résument à de rares cas de chondrocalcinose en rapport avec l'hypomagnésémie, qu'il n'y a pas lieu de rechercher de manière systématique.

Le pronostic du SB diagnostiqué chez l'adulte est bon. Le risque est essentiellement lié à l'hypokaliémie, même si le caractère chronique de l'hypokaliémie définit une déplétion également intracellulaire du potassium et donc un ratio de concentration extra/intracellulaire (définissant le potentiel de membrane des cellules excitables) beaucoup moins modifié qu'en situation aiguë. Les troubles cardiaques sont par conséquent souvent en rapport avec une aggravation aiguë de l'hypokaliémie à l'occasion d'une perte majorée de potassium, souvent extra-rénale (diarrhée,...).

Il faudra également une évaluation cardiologique et rhumatologique en cas d'hypomagnésémie marquée < 0.60 mmol/L ou symptomatique.

Le risque rénal est également faible sur ces formes à diagnostic tardif chez l'adulte. L'hypokaliémie et hypovolémie chroniques et l'hypercalciurie peuvent être à l'origine d'une atteinte rénale interstitielle, mais l'évolution vers l'IRC est possible.

3.6 Recherche de contre-indications au traitement

En période néonatale, l'indométacine et à fortiori les autres thérapeutiques doivent être utilisées avec prudence du fait de l'immaturité globale du nouveau-né qui l'expose au risque d'entéocolite, d'insuffisance rénale aiguë avec possiblement un risque d'insuffisance rénale chronique séquellaire.

Par la suite, l'usage de ces thérapeutiques nécessite une attention clinique sur la tolérance digestive (troubles et saignements digestifs) et/ou rénale et une surveillance biologique tant pour leur efficacité que pour leur impact notamment sur la fonction rénale. En cas de situation de déshydratation (gastroentérite...), il est nécessaire de contrôler l'équilibre hydroélectrolytique et la fonction rénale.

En cas d'intervention chirurgicale, les risques liés à ces thérapeutiques et la pathologie elle-même doivent être pris en considération lors de la consultation anesthésique.

3.7 Annonce du diagnostic et Conseil génétique

Comme noté précédemment, les circonstances de découverte d'un SB peuvent être en période anténatale, ou en postnatal chez l'enfant et parfois chez l'adulte. Après la confirmation génétique, les modalités de l'annonce du diagnostic devront être adaptées à chaque situation. L'annonce en prénatal doit comporter une consultation conjointe généticien/pédiatre/gynécologue. Dans la mesure du possible, elle doit se faire, dans un lieu dédié, en présence des deux parents et en prenant tout le temps nécessaire pour expliquer et répondre aux questions de parents. Il est important d'aborder progressivement les aspects suivants: (1) le mode de transmission de la maladie, selon le type de Bartter; (2) la nécessité d'une prise en charge de l'accouchement et de la période néonatale dans un centre tertiaire; (3) le pronostic et les complications à court et long termes et (4) 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 selon le type de SB (généticiens, néphrologues, endocrinologues, ORL, etc..) et les acteurs médico-sociaux.

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, ils seront abordés les mêmes points qu'en prénatal à l'exception du point (2). 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. Dans les familles avec une forme anténatale et une ou des variations identifiées dans un des gènes à transmission récessive, il peut être proposé : (1) l'analyse chez les parents pour confirmer que les variations détectées siègent sur des allèles différents ; (2) un diagnostic ciblé lors d'une nouvelle grossesse que cela soit dans le cadre d'un diagnostic préimplantatoire ou prénatal ou (3) un diagnostic postnatal. Dans les formes récessives à début postnatal, le diagnostic chez les parents pour étude de la ségrégation et le diagnostic ciblé chez un deuxième individu avec tableau clinique suspecté sont également proposés. L'analyse du conjoint d'un individu atteint est proposée quand il existe un lien de parenté.

Dans les familles avec variation identifié dans le gène *MAGED2* avec transmission lié à l'X, l'enquête familiale et l'étude génétique sont indispensables pour l'identification des femmes conductrices. Cela permet d'informer de la possibilité d'avoir recours au diagnostic prénatal ou au diagnostic préimplantatoire selon le contexte (manifestations extra-rénales sévères). S'il s'agit d'une variation *de novo*, les parents pourront être rassurés quant au risque de récurrence de la maladie.

La connaissance du gène impliqué permet également de donner des informations quant aux caractéristiques particulières de chaque type de SB et de mettre en place des surveillances spécifiques. On peut citer le caractère transitoire du SB de type 5, la présence d'une surdité dans le SB de type 4, l'apparition d'une protéinurie dans le SB de type 3 et l'amélioration spontanée de certains cas de SB de type 2.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Débuter précocement un traitement spécifique des atteintes associées à la maladie.
- Prévenir la survenue des atteintes associées et de leurs complications
- Ralentir la progression de la maladie.
- Informer le patient (et ses parents le cas échéant) des conséquences de la maladie;
- Eduquer le patient (et ses parents le cas échéant) à la surveillance et le traitement

4.2 Professionnels impliqués

- Prise en charge multidisciplinaire médicale coordonnée entre : néphrologue, médecin traitant, pédiatre, ORL, rhumatologue, cardiologue, endocrinologue, médecin du travail, pharmacien. En cas d'atteinte rhumatologique un suivi conjoint avec un centre antidouleur peut-être utile.
- Prise en charge interdisciplinaire coordonnée par le néphrologue et le pédiatre ou médecin traitant, au mieux avec l'aide d'un infirmier de coordination : psychologue/pédopsychiatre, psychomotricien, kinésithérapeute, orthophoniste, assistant social, diététicien, infirmiers scolaires, éducateurs, enseignants
- Les modalités et la fréquence du suivi conjoint organisé entre les professionnels dépendent de la sévérité de la maladie

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

4.3.1 Prise en charge anténatale

Un drainage du liquide amniotique (amniodrainage) est recommandé quand la distension utérine entraîne une menace d'accouchement prématuré. Il n'est pas rare d'avoir à drainer jusqu'à 2 litres de liquide amniotique.

Quelques publications anciennes rapportent l'utilisation d'Indométacine en prénatal pour diminuer la diurèse fœtale. Les AINS sont connus pour augmenter les risques de perforations digestives, lésions rénales et fermeture prématurée du canal artériel chez le fœtus. Leur utilisation, si indispensable, doit être de 48h au maximum et doit être discutée dans le cadre d'un staff pluridisciplinaire (gynécologue, pédiatre, néonatalogue, obstétricien, ...) pour statuer du bénéfice/risque pour le couple mère-enfant.

La prise en charge de la fin de la grossesse doit se réaliser dans un centre tertiaire avec une maternité de niveau 3 (néonatalogie et réanimation néonatale).

4.3.2 Chez l'enfant

La prise en charge des troubles hydro électrolytiques est essentielle pour éviter la morbi-mortalité de cette pathologie. Selon le type de Bartter et selon le phénotype propre des patients, il existe une grande variabilité des doses nécessaires pour l'équilibre tant sur les apports ioniques, hydriques que thérapeutiques.

Equilibre hydro électrolytique

Une compensation des pertes hydriques et électrolytiques est à réaliser. Des apports supplémentaires en eau, sodium et/ou potassium sont nécessaires. S'il existe une hypomagnésémie, il faut la corriger.

Les besoins sont très variables entre les différentes formes de Bartter et doivent être adaptés aux sorties. Les apports de sodium chez l'enfant, sont de l'ordre de 5 à 10 mmol/Kg/j mais peuvent être

supérieurs (jusqu'à 50 mmol/kg/j) et ne sont à limiter en aucun cas. Dans certains cas, la voie entérale par sonde nasogastrique/gastrostomie peut être nécessaire notamment dans les formes néonatales sévères. Une attention particulière doit être donnée à l'équilibre entre les apports de sel et d'eau, car chez les patients très polyuriques un déficit relatif d'apport en eau peut amener à une hypernatrémie.

Pour les formes à début précoce, la période néonatale nécessite une surveillance attentive et une hospitalisation facile en cas de maladie intercurrente (gastroentérite, contexte infectieux...) du fait de l'absence d'autorégulation tubulaire par le nourrisson.

En cas d'intervention chirurgicale ou de nécessité de perfuser le patient, il est recommandé de surveiller l'hydratation et de se référer à une équipe de néphrologie référente pour estimer les besoins en potassium et en sodium.

Indométacine

Le traitement par indométacine a pour but de limiter la polyurie et les troubles hydroélectrolytiques. Il est à débiter, en milieu hospitalier, après avis d'un centre de référence, à petite dose (0,5 mg/kg en 2 prises) puis augmenté progressivement, si besoin jusqu'à une dose maximale de 3 mg/kg/j en 3 prises. Sa mise en place nécessite de surveiller la fonction rénale et d'évaluer le risque digestif.

En période néonatale (d'autant plus en cas de prématurité) l'introduction de l'indométacine doit être prudente quant à sa tolérance digestive et rénale et il faudra évaluer son impact sur la fermeture du canal artériel. Une concertation néonatalogiste/néphrologue pédiatre est nécessaire avant toute mise en place.

Autres thérapeutiques

Les autres traitements ne seront utilisés que de façon exceptionnelle dans les formes graves non contrôlées. Les diurétiques épargneurs de potassium et les IEC ne doivent donc pas être proposés sauf dans des situations très précises.

Les IEC sont proposés quand les troubles hydroélectrolytiques sont très importants malgré toutes les autres thérapeutiques adaptées au maximum. Ils augmentent la kaliémie suite à des effets hémodynamiques (réduction fonctionnelle du DFG et de la charge filtrée de potassium) et à une réduction de l'aldostérone. La mise en place doit être prudente avec surveillance de la fonction rénale et de la pression artérielle.

La binéphrectomie a été exceptionnellement proposée dans des formes sévères de SB lorsque les troubles hydroélectrolytiques étaient incontrôlables.

Les techniques de suppléances sont proposées en cas d'insuffisance rénale chronique terminale, ce qui est rare mais possible dans certains cas de forme très sévères. En cas de transplantation, il n'y a pas de récurrence de la maladie sur le greffon.

Autres prises en charge

Une attention particulière doit porter sur les apports alimentaires. Du fait des apports hydriques et électrolytiques importants, les prises alimentaires peuvent en pâtir et il faut donc évaluer régulièrement les apports caloriques. Un enrichissement en sel et en potassium de l'alimentation peut être proposé.

Un suivi ORL, endocrinologique et/ou cardiologique doit être réalisé en cas de signes d'appel.

Le SB fait partie des affections de longue durée (ALD) exonérantes. Un protocole de soin doit être mis en place.

4.3.3 Chez l'adulte

Aucune étude thérapeutique n'a pour l'instant été réalisée chez les patients porteurs d'un SB. Les données de la littérature indiquent donc les traitements les plus habituellement utilisés chez les patients.

La prise en charge thérapeutique repose principalement sur la supplémentation orale en électrolytes. Il peut s'y associer un traitement qui diminue la perte rénale de potassium (diurétiques

épargneurs de potassium principalement) ou, plus rarement chez l'adulte, des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (AINS dont l'indométacine).

Supplémentation en chlorure de sodium

Contrairement au jeune enfant, il n'est toujours pas nécessaire d'apporter systématiquement une supplémentation orale en NaCl, les patients ayant spontanément une alimentation très riche en sel de table. Il ne faut pas les restreindre sur leurs apports sodés.

Supplémentation en potassium

L'hypokaliémie est souvent profonde chez ces patients, mais est habituellement bien tolérée. Elle répond très incomplètement à la supplémentation orale (la kaliémie augmente en général rarement plus de 0,2-0,3 mmol/L). Aussi, l'objectif du traitement ne sera pas de la normaliser et la kaliémie cible est à adapter à chaque patient. Il n'y a par ailleurs pas de corrélation évidente entre les symptômes des patients et la valeur de la kaliémie. En cas de perte extrarénale de potassium (gastroentérite), il convient de monitorer la kaliémie pour juger de la nécessité de consulter aux urgences. Cette décision sera guidée par l'intensité de la baisse (particulière attention avec de baisses > 0.5 mmol/L), la persistance de la perte extrarénale et l'apparition des signes cliniques (paralysie hypokaliémique, troubles du rythme cardiaque).

La supplémentation en potassium se fait de préférence sous forme de chlorure de potassium. Il peut être proposé de débiter à 3 ou 4 g de Chlorure de Potassium par jour (soit 40 à 52 mmoles de potassium), en 2 ou 3 prises quotidiennes. Le chlorure de potassium est agressif pour la muqueuse digestive et peut provoquer des ulcérations voire des perforations digestives. La supplémentation sera donc prise préférentiellement au cours des repas. Pour la même raison, apporter de grandes quantités de KCl (plus de 8 g par jour) augmente le risque d'intolérance digestive, sans apporter de bénéfice supplémentaire sur la kaliémie.

La supplémentation en gluconate de potassium (sous forme de sirop) est moins agressive pour la muqueuse digestive. Elle comporte cependant deux inconvénients majeurs: d'une part la teneur en sucre (saccharose) est élevée et, d'autre part, elle majore l'alcalose des patients. Elle peut toutefois être proposée de manière transitoire (<2 semaines) en remplacement du KCl en cas de troubles digestifs aigus (telle qu'une gastro-entérite aiguë).

L'administration de potassium par voie intra-veineuse ne doit être utilisée qu'en situation aiguë, lors d'une aggravation de l'hypokaliémie avec retentissement clinique. Elle ne doit pas chercher à normaliser la kaliémie.

Supplémentation en magnésium

En cas d'hypomagnésémie, une supplémentation orale en magnésium est préconisée. L'hypomagnésémie contribue en effet aux symptômes neuro-musculaires des patients et aggrave l'hypokaliémie. Comme pour la kaliémie, si l'hypomagnésémie est importante, il ne sera pas possible de la normaliser avec la supplémentation. De plus, les suppléments en magnésium peuvent provoquer des douleurs abdominales et de la diarrhée, ce qui limite la quantité de magnésium que l'on peut apporter sans observer d'effet secondaire. La posologie initiale que l'on propose est de 300 à 400 mg par jour, en 2 à 4 prises, au moment d'un repas. Cette posologie sera à adapter à la magnésémie mais aussi et surtout à la tolérance digestive du patient.

De nombreuses suppléments en magnésium sont disponibles sur le marché, avec des biodisponibilités variables. Le patient peut ainsi tester différents sels de magnésium ainsi que différentes galéniques (comprimés, gélules, effervescent, solution buvable). Certaines eaux riches en magnésium peuvent aussi être utilisées (Rozana, Hépar). A l'heure actuelle, les suppléments en magnésium ne sont pas remboursés par la Sécurité Sociale, même chez les patients ayant une ALD. Toutefois, une demande de prise en charge à titre dérogatoire peut 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.

Diurétiques épargneurs de potassium

L'utilisation des diurétiques épargneurs de potassium aggrave la déplétion sodée et ne doit être prescrite qu'après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

L'amiloride ou un anti-aldostérone (spironolactone et éplérénone) sont parfois utilisés en compléments de la supplémentation potassique. En diminuant la sécrétion de potassium dans le canal collecteur du rein, ils peuvent aider à augmenter la kaliémie. Toutefois, ces diurétiques majorent la déplétion en NaCl et peuvent donc aggraver les symptômes en rapport avec l'hypovolémie. Le choix d'utiliser ou non ces traitements se fait donc en fonction de la symptomatologie du patient. Il faut garder à l'esprit que si l'hypokaliémie est facilement identifiable, elle n'explique pas l'ensemble des symptômes ressentis. L'hypovolémie est plus difficile à quantifier mais doit être prise en compte dans le choix du traitement.

Inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines

L'indométacine souvent initié en pédiatrie est rarement poursuivi à l'âge adulte. Le bénéfice observé chez l'enfant n'apparaît plus aussi certain chez l'adulte. De plus, sur le long cours, ce traitement est associé à des effets secondaires importants, en particulier digestifs. Il favorise aussi possiblement la survenue d'une insuffisance rénale chronique. Il en va de même pour les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens qui ne sont pas conseillés au long cours chez les patients adultes.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2

Ces traitements ont été proposés chez les patients ayant un SB puisqu'en bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone, ils contribuent à augmenter la kaliémie. Toutefois, de même que les diurétiques épargneurs de potassium, ils aggravent la déplétion en NaCl et donc l'hypovolémie. Ils sont proposés à petites doses chez les patients qui ont développé une protéinurie, mais nécessitent une grande vigilance sur la tolérance tensionnelle des patients.

Traitement de l'hypercalciurie

Il n'y a pas d'indication à traiter l'hypercalciurie par un diurétique thiazidique, qui peut par contre aggraver l'hypovolémie des patients.

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 du jeune enfant, la scolarité, la famille, ainsi que le développement psychoaffectif de l'enfant 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).

Il est recommandé, particulièrement pour le jeune enfant, une évaluation régulière des acquisitions avec, selon les cas, un bilan orthophonique et psychomoteur. En cas de trouble des apprentissages, une prise en charge multidisciplinaire est organisée rapidement afin de favoriser le développement de l'enfant, par exemple dans le cadre d'un CAMSP avant l'âge de 6 ans. Dès l'entrée à l'école, en cas de difficultés rencontrées par l'enfant et par l'enseignant, la mise en place

d'une AESH peut être demandée. Pour l'adolescent, la prise en compte des projets scolaires et professionnels est indispensable dans le suivi. Ces éléments peuvent faire l'objet d'un projet personnalisé de scolarité, ou plan d'accueil individualisé (PPS/PAI). Parfois, une scolarité adaptée est nécessaire (exemple: CLIS). Une adaptation des soins à la scolarité est recommandée, et non le contraire, dans la limite de l'état de santé du patient.

La mise en place des programmes d'éducation thérapeutique (ETP) est recommandée, afin que le patient soit acteur de sa prise en charge, afin de renforcer ou développer chez le patient des 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

- S'assurer de l'adhésion aux mesures hygiéno-diététiques
- S'assurer de l'adhésion aux traitements et à leurs surveillances
- Assurer une bonne croissance staturo-pondérale
- Assurer le suivi des atteintes concomitantes si nécessaire
- Vérifier la tolérance du traitement, notamment des apports potassiques et sodés, et dépister la survenue de complications liées au traitement
- Amener l'enfant à l'âge adulte avec un cursus scolaire satisfaisant
- Evaluer la répercussion sur la vie et le travail et les besoins en consultations spécialisées
- Evaluer et traiter les facteurs de risque cardiovasculaires
- Informer des modalités de transmission aux générations ultérieures

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- Le suivi du patient est du domaine du pédiatre et du médecin généraliste, en coordination avec le néphrologue, néphrologue pédiatre, ORL, cardiologue, endocrinologue, rhumatologue, médecin scolaire et médecin du travail
- La prise en charge interdisciplinaire est coordonnée par psychologue/pédopsychiatre, psychomotricien, kinésithérapeute, orthophoniste, assistant social, diététicien, infirmier scolaire, éducateur, enseignant
- Les modalités et la fréquence du suivi dépendent du stade de la maladie

5.3 Rythme et contenu des consultations

5.3.1 Chez l'enfant

A l'âge pédiatrique, le suivi spécialisé est coordonné par un néphropédiatre exerçant dans un centre ayant une expertise dans les maladies rénales rares.

Le rythme des consultations médicales est variable au cours du suivi pédiatrique, et dépend de l'âge, de la sévérité et du contrôle de la maladie, de la croissance, du développement psychomoteur, des comorbidités, et du contexte socio-familial de l'enfant.

Le suivi doit être particulièrement rapproché pendant les 2 premières années de vie (au minimum tous les 3 mois), puis peut être espacé au maximum tous les 6 mois.

Il peut être ré-intensifié au moment de l'adolescence, en lien avec la puberté et les difficultés d'observance qui peuvent se surajouter.

A chaque consultation, il est important de recueillir les données cliniques suivantes :

- Interrogatoire: notion de crampes, soif intense, fatigabilité, quantification des boissons diurnes et nocturnes, quantification de la polyurie, nombre d'hospitalisations et leurs motifs (dont la déshydratation)
- Pression artérielle, fréquence cardiaque
- Suivi attentif de la croissance staturo-pondérale : poids, taille, IMC, et courbe de croissance
- Signes de déshydratation
- Développement psycho-moteur
- Signes pubertaires

Il est également nécessaire de s'assurer de l'adhérence aux traitements et de rechercher des signes de mauvaise tolérance (troubles digestifs notamment).

Enfin, les conseils diététiques sont nécessaires afin d'optimiser les apports caloriques, sodés et potassiques per os.

Un questionnaire sur la qualité de vie peut être proposé dès l'âge de 5 ans et réalisé à intervalles réguliers (tous les ans à tous les 2 ans).

En cas de surdité associée, le suivi sera également assuré par un oto-rhino-laryngologiste et un CAMSP audio.

La transition doit être préparée en amont avec le patient, l'infirmier d'ETP et le médecin r f rent. Le programme d'optimisation de la prise en charge des patients atteints de maladies rénales (chroniques) ou transplantés rénaux suivis en pédiatrie et arrivant à l'âge adulte (filire ORKID) s'applique tout particulièrement.

De plus, afin d'assurer un transfert réussi du patient devenu jeune adulte, il est conseillé de réaliser une consultation commune avec le néphrologue adulte et le néphrologue pédiatre.

5.3.2 Chez l'adulte

Le suivi se fait au moins tous les ans après une phase d'éducation et l'établissement d'une relation de confiance.

A chaque consultation, il est important de recueillir les données cliniques suivantes :

- **Signes fonctionnels** : défaut de performance (dans tous les domaines), fatigabilité, vertiges, lipothymie, palpitation, myalgie, crampes, paresthésie, arthralgie, fringale, appétence pour le sel, vomissements, douleurs abdominales, nycturie, polydipsie
- **Signes physiques** : mesure de pression artérielle, recherche d'hypotension orthostatique, poids, circonférence abdominale

Lors de la consultation, on abordera les **points particuliers suivant à visée d'éducation thérapeutique**:

- Nécessité d'une supplémentation en potassium (et parfois en magnésium), information sur les effets secondaires (digestifs), surveillance de la magnésémie sous IPP (fuite digestive de magnésium), pas de restriction sodée
- Pratique sportive sans restriction
- Réalisation d'une prise de sang et consultation spécialisée en cas de risque de majoration de la déshydratation extracellulaire (diarrhée, vomissements, fièvre, forte sudation), possibilité de perte de fonction rénale (surveillance médicale), possibilité de chondrocalcinose
- Risque anesthésique accru cf 4.3.2 équilibre hydro électrolytique
- Risques cardiovasculaires : tabac, alcool....

5.4 Examens complémentaires

5.4.1 Chez l'enfant

Examens biologiques :

Au même rythme que les consultations ou entre 2 consultations pour ajuster les traitements entre 2 changements de dosage :

- Ionogramme sanguin (Na, K, Cl), bicarbonates, protides, calcium, phosphore, estimation du DFG
- Magnésémie (au moins 1 fois par an ou plus souvent en cas de forme avec hypomagnésémie)
- Sur miction : calcium/créatinine urinaire, protéinurie/créatinine, ionogramme urinaire, osmolarité urinaire
- NFS pour les saignements occultes
- Rénine, aldostérone
- PTH, 25 OH vitamine D
- sur miction : protéinurie/créatinine, ionogramme urinaire
- Recherche de déficit en GH en cas de retard de croissance staturo pondéral malgré des apports hydroélectrolytiques adéquats.

Examens d'imagerie :

- échographie vésico-rénale (tous les 1 à 2 ans): à la recherche de néphrocalcinose et de lithiases

ECG au moment du diagnostic puis sur point d'appel (si troubles du rythme, palpitations ou hypokaliémie sévère...)

En cas de surdité associée (type 4a et 4b) : suivi régulier par audiogramme annuel.

En fonction des signes d'appels, compléter les examens par des bilans ad hoc.

Les examens complémentaires seront ajustés s'il existe une MRC \geq stade 2.

Enfin, dans le cadre du suivi d'un enfant porteur d'une mutation de *MAGED2*, d'autres examens peuvent se justifier en fonction d'atteintes extra rénales: échographie trans-thoracique

5.4.2 Chez l'adulte

Examens complémentaires chez l'adulte (après diagnostic)

- ECG annuel à comparer avec ECG de référence (à garder sur le patient)
- Examens d'imagerie : si articulations douloureuses à la recherche de chondrocalcinose

- Echographie rénale tous les ans si lithiase et moins fréquent si néphrocalcinose stable ou absente
- Examens biologiques : Na, K, Cl, réserve alcaline, magnésémie, calcémie, phosphatémie, créatininémie avec estimation du DFG, protidémie, glycémie à jeun, protéinurie, PTH, 25 OH vitamine D, microalbuminurie, créatininurie
- Si lithiase recherche d'autres facteurs lithogènes

6. Situation particulière : Grossesse chez une patiente atteinte d'un syndrome de Bartter

La grossesse normale s'accompagne d'une baisse de la kaliémie dès le premier trimestre, d'au moins 0.3 mmol/L. Une surveillance rapprochée est nécessaire, en particulier si d'autres facteurs aggravant comme l'hyperémèse gravidique sont présents. Une adaptation thérapeutique est également nécessaire, car l'utilisation de l'indométacine, et des antagonistes de l'aldostérone est contre indiquée pendant la grossesse. La prise en charge repose sur la seule supplémentation en sel, potassium et magnésium. Un suivi multidisciplinaire de la grossesse est nécessaire et un accouchement dans une maternité de niveau 3. Le pronostic materno-fœtal global est favorable.

Annexe 1. Liste des participants

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

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Lise Allard, néphropédiatre, Bordeaux
- Pr Alexandra Benachi, gynécologue-obstétricienne, Clamart
- Dr Anne Blanchard, néphrologue de centre expert, Paris
- Pr Laurence Dubourg, néphropédiatre, Lyon
- Dr Laurène Dehoux, néphropédiatre, référente PNDS, Paris
- Dr Guillaume Favre, néphrologue, Nice
- Dr Marc Fila, néphropédiatre, Montpellier
- Pr Martin Flamant, néphrologue, Paris
- Dr Guillaume Jeantet, néphrologue, référent PNDS, Montpellier
- Dr Thérèse Kwon, néphropédiatre, Paris
- Mme Danielle Roy, référente PNDS, Strasbourg
- Dr Marion Vallet, néphrologue, Toulouse
- Dr Rosa Vargas-Poussou, pédiatre généticien, coordonnatrice de centre expert, Paris
- Dr Isabelle Vrillon, néphropédiatre, Nancy

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Aurélie Bertholet, néphropédiatre, Lyon
- Dr Karine Brochard, néphropédiatre, Toulouse
- Pr Dominique Chauveau, néphrologue coordonnateur du centre de référence Sorare, Toulouse
- Pr Noemie Jourde, néphrologue, Marseille
- Pr Bertrand Knebelmann, néphrologue, coordinateur de centre expert, Paris
- Dr Thierry Krummel, néphrologue, Strasbourg
- Mme Cécile Moreno, infirmière éducation thérapeutique CHI de Montpellier
- Pr Bruno Moulin, néphrologue, Strasbourg
- Dr Mathieu Neve, pédiatre de ville, Paris
- Dr Dorian Oana, Médecin généraliste, Forbach
- Dr Amélie Ryckewaert, néphropédiatre, Rennes

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 du(des) centre(s) de référence.

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

- **Des centres de référence :**

- **NEPHROGONES**

Responsable : Pr Cochat

Néphrologie pédiatrique, CHU de Lyon - Hôpital Femme Mère Enfant 59, Boulevard Pinel - 69677 BRON Cedex

Tel: 04 72 11 93 38 - Fax : 04 27 85 67 68

- **SORARE**

Responsable : Pr Chauveau

Département de Néphrologie CHU Rangueil, avenue Poulhès - 31059 TOULOUSE Cedex 09

Tel : Enfants : 05 34 55 86 64

Tel : Adultes : 05 61 32 32 83 - Fax : 05 34 55 86 00

Email : bandin.f@chu-toulouse.fr

- **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 www.asso-apnp.org

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

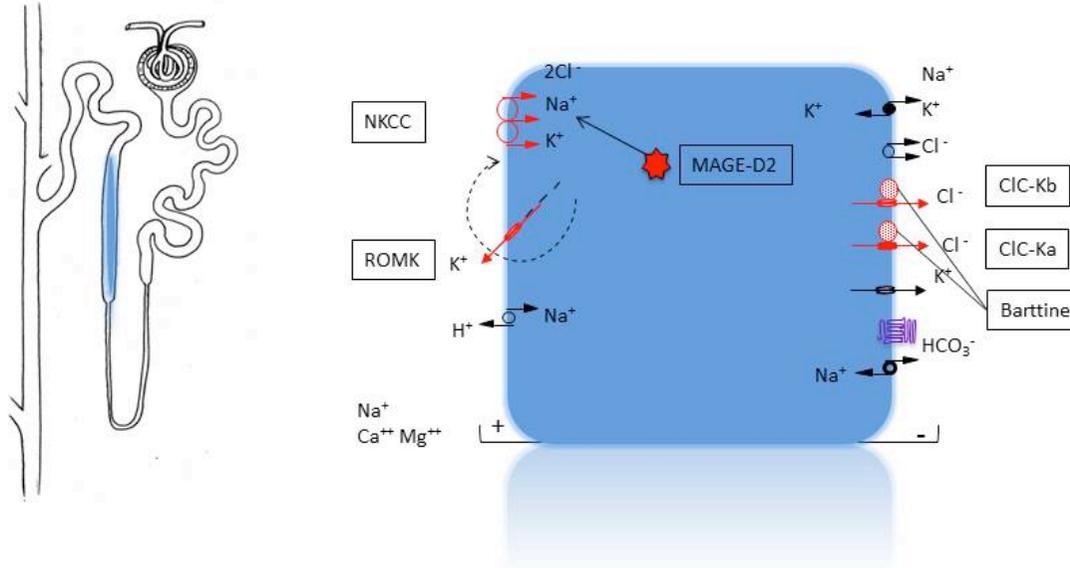
- **AIRG** : Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies rénales Génétiques : www.airg.asso.fr

- **Gitelbart Association** : www.gitelbart.fr

Annexe 3a. Classification des Syndromes de Bartter

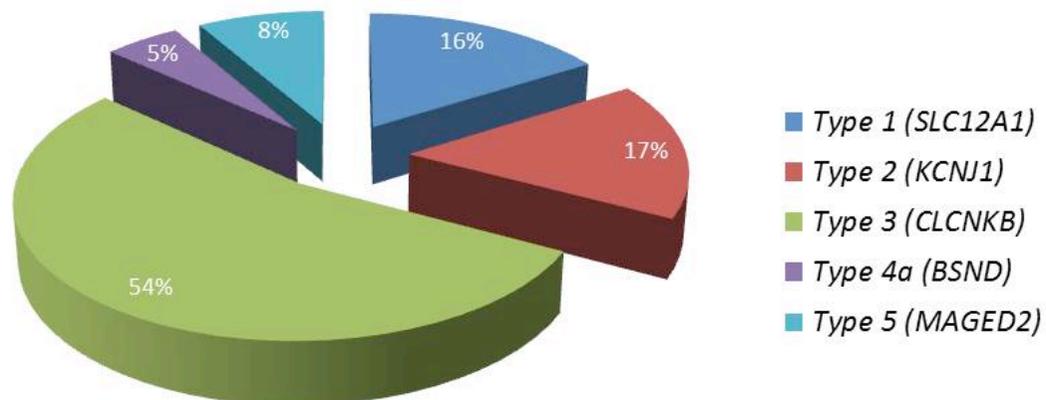
Syndrome de Bartter	OMIM number	Gène/locus	Protéine	Principales caractéristiques cliniques	Principales caractéristiques biologiques
Type 1	601678	<i>SLC12A1/</i> <i>15q21.1</i>	NKCC2	Hydramnios, prématurité, retard de croissance, polyurie, déshydratation	Alcalose, hypokaliémie, hypochlorémie (rapport Cl ⁻ /Na ⁺ normal), fuite rénale de Na, Cl et K, hyperréninisme et hyperaldostérionisme secondaires, hypercalciurie/néphrocalcinose
Type 2	241200	<i>KCNJ1/</i> <i>11q24.3</i>	ROMK ou Kir1.1	Hydramnios, prématurité, retard de croissance, polyurie, déshydratation	Hyperkaliémie transitoire, Alcalose, hypokaliémie, hypochlorémie (rapport Cl ⁻ /Na ⁺ normal), fuite rénale de Na, Cl et K, hyperréninisme et hyperaldostérionisme secondaires, hypercalciurie/néphrocalcinose
Type 3	607364	<i>CLCNKB/</i> <i>1p36.13</i>	CIC-Kb	Age du début variable (anténatal/hydramnios modérée et parfois plus tardive, enfant), retard de croissance, anorexie, polyurie, déshydratation, symptômes d'hypokaliémie (faiblesse musculaire, constipation et crampes)	Alcalose, hypokaliémie, hypochlorémie (rapport Cl ⁻ /Na ⁺ diminué), fuite rénale de Na, Cl et K, hyperréninisme et hyperaldostérionisme secondaires, hypercalciurie/néphrocalcinose, excrétion de calcium variable
Type 4a	602522	<i>BSND/</i> 1p.32.3	Barttine	Hydramnios, prématurité, retard de croissance, polyurie, déshydratation, surdité	Alcalose, hypokaliémie, hypochlorémie (rapport Cl ⁻ /Na ⁺ diminué), fuite rénale de Na, Cl et K, hyperréninisme et hyperaldostérionisme secondaires, hypercalciurie/néphrocalcinose, excrétion de calcium variable
Type 4b	613090	<i>CLCNKA/</i> <i>CLCNKB/</i> <i>1p36.13</i>	CIC-Ka/ CIC-Kb	Hydramnios, prématurité, retard de croissance, polyurie, déshydratation, surdité	Alcalose, hypokaliémie, hypochlorémie (rapport Cl ⁻ /Na ⁺ diminué), fuite rénale de Na, Cl et K, hyperréninisme et hyperaldostérionisme secondaires, hypercalciurie/néphrocalcinose, excrétion de calcium variable
Type 5	300971	<i>MAGED2/</i> <i>Xp11.21</i>	MAGE-D2	Hydramnios, prématurité, polyurie et déshydratation transitoires, macrosomie harmonieuse	Alcalose, hypokaliémie, fuite rénale de Na, Cl et K, hyperréninisme et hyperaldostérionisme secondaires transitoires Rapport Cl ⁻ /Na ⁺ ratio augmenté

Annexe 3b. Représentation Schématique d'une cellule de la branche large ascendante de l'anse d'Henlé et localisation des protéines impliquées dans les différentes formes de Syndrome de Bartter



Annexe 3c. Distribution de différents types de syndrome de Bartter en France

Syndrome de Bartter (n=297)



Annexe 4. Diagnostic différentiel de syndrome de Bartter

Manifestation clinique	Diagnostic différentiel	Autres caractéristiques communes	Caractéristiques qui permettent de le différencier d'un SB
Hydramnios	Diabète gestationnel		Macrosomie fœtale
	Anomalies de la déglutition d'origine neurologique		Anomalies échographiques
	Anomalies morphologiques du tube digestif		Anomalies échographiques
	Diarrhée sodée et chlorée congénitale	Prématurité	Dilatation des anses intestinales
Tubulopathie avec perte de sel et hyperkaliémie	Pseudohypoaldostéronisme type I		Acidose métabolique et hyperkaliémie persistantes
Tubulopathie avec perte de sel et hypokaliémie	Syndrome de Gitelman		Hypocalciurie
	Syndrome EAST/SeSAME	Surdité	Ataxie, convulsions retard du développement
	Anomalies de KCNJ16	Surdité	Acidose
	Maladies associées à HNF1B		Malformations rénales/kystes/Mody 5
	Hypocalcémie autosomique dominante		Hypocalcémie, convulsions
	Syndrome HELIX		Hypermagn�s�mie, hypohidrose, ichthyose, xérostomie

PNDS Syndrome de Bartter

	Prise cachée de diurétiques		
Hypermineralocorticisme et tableaux apparentés	Hyperaldostéronisme primaire	Alcalose hypokaliémique et hypochlorémie	Hypertension
	Excès apparent de minéralocorticoïdes	Alcalose hypokaliémique et hypochlorémie, néphrocalcinose	Hypertension à rénine basse
	Syndrome de Liddle	Alcalose hypokaliémique et hypochlorémie	Hypertension à rénine basse
Déplétion chlorée	Vomissements, Diarrhée chlorée congénitale Mucoviscidose,	Alcalose hypokaliémique et hypochlorémie	Chlorurie effondrée
	Laxatifs		
Néphrocalcinose	Maladie de Dent	Hypokaliémie	Protéinurie du bas poids moléculaire et autres signes d'atteinte proximale
	Acidose tubulaire distale	Hypokaliémie	Acidose métabolique
	Hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose		Absence d'alcalose et hypokaliémie, hyperparathyroïdie

Annexe 5. Valeurs de calciurie selon l'âge chez l'enfant

Age (ans)	Ca/Cr Urinaire (mol/mol)	Ca/Cr Urinaire (mg/mg)
<1	0.09-2.2	0.03-0.81
1-2	0.07-1.5	0.02-0.56
2-3	0.06-1.4	0.02-0.50
3-5	0.05-1.1	0.02-0.41
5-7	0.04-0.8	0.01-0.30
7-10	0.04-0.7	0.01-0.25
10-17	0.04-0.7	0.01-0.25

D'après Matos et al, J Pediatr 1997; 131:252-257. Ca, calcium; Cr, créatinine