



HAL
open science

Paralysie périodique familiale hypokaliémique associée à une hypertension : hypothèses mécanistiques à propos d'un cas

Angélique Le Métayer

► To cite this version:

Angélique Le Métayer. Paralysie périodique familiale hypokaliémique associée à une hypertension : hypothèses mécanistiques à propos d'un cas. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03130451

HAL Id: dumas-03130451

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03130451>

Submitted on 3 Feb 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN - NORMANDIE

UFR de SANTÉ

Année 2020

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 15 Mai 2020

par

Mme LE METAYER Angélique

Née le 07 Mai 1987 à Falaise (*Calvados*)

TITRE DE LA THÈSE :

Paralysie périodique familiale hypokaliémique
associée à une hypertension :
Hypothèses mécanistiques à propos d'un cas

Président : Monsieur le Professeur JOUBERT Michael (Directeur de thèse)

Membres : Monsieur le Professeur DEFER Gilles

Monsieur le Professeur ALLOUCHE Stéphane

Madame le Docteur CENDRIER-SCHAEFFERT Éliane

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail

M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme	GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUIZ Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M.	HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M.	JOUBERT Michael	Endocrinologie
M.	LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M.	MAHE Marc-André	Cancérologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie

M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme	RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	REPESSE Yohann	Hématologie
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROD Julien	Chirurgie infantile
M.	ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M.	DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
M.	GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M.	LE BAS François	Médecine Générale
M.	SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme	LELEU Solveig	Anglais
-----	---------------	---------

PROFESSEURS EMERITES

M.	HURALT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LEPORRIER Michel	Hématologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique

M.	GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme	KRIEGER Sophie	Pharmacie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M.	VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André	Médecine générale
Mme	DE JAEGHER Sophie	Médecine générale
M.	PITHON Anni	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas	Médecine générale
Mme	SCHONBRODT Laure	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES EMERITES

Mme	DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie	Hématologie
Mme	LEPORRIER Nathalie	Génétique

Remerciements

Merci d'abord au Professeur Michael JOUBERT pour avoir eu l'idée de me proposer ce sujet de thèse tout à fait inattendu et si particulier pour moi. Merci pour ton aide si précieuse, ta disponibilité et ton enthousiasme hyper motivant pour me guider tout au long de ce travail à la fois complexe et très enrichissant.

Un grand merci au Docteur Savine VICART, neurologue experte du centre de référence des canalopathies musculaires à la Pitié Salpêtrière à Paris, pour son aide très importante et son avis de spécialiste sur cette pathologie rare. Merci d'avoir pris de votre temps pour répondre à mes mails et d'avoir corrigé mon paragraphe détaillé sur la paralysie périodique familiale. Merci pour vos précieux conseils.

Merci aux Professeurs Gilles DEFER et Stéphane ALLOUCHE d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de me faire l'honneur de juger ce travail.

Merci au Docteur Éliane CENDRIER-SCHAEFFERT d'avoir accepté d'être dans mon jury et pour ton soutien tout au long de ce travail. Merci aussi pour ton enseignement en tant que maître de stage au cours de mon internat, nos échanges étaient toujours très importants pour moi et riches de ton expérience. Merci d'avoir pris de ton temps pour relire cette thèse avec attention, tes remarques étaient toujours très pertinentes. Enfin merci d'être toujours disponible et à l'écoute.

Merci à mes parents à qui je dois tout. Merci d'avoir toujours été là tout au long de mes études qui se sont rallongées. Merci d'avoir respecté mes choix et de m'avoir toujours soutenu dans ce parcours atypique.

Merci à mon mari Christophe pour ton soutien et ton amour au quotidien. Merci d'être toujours là à mes côtés et de me changer les idées en compagnie de notre rayon de soleil qui vient égayer notre quotidien avec notre fils, Jules.

Merci aussi à mes frères et sœurs, beaux-frères, belles-sœurs, neveux et nièces et à mes beaux-parents pour votre soutien de près comme de loin.

Merci à la team Pharma : Pierre-Jean, Alice, Maël, Justine, Pauline, Nicolas, Ludivine, Vincent, Armelline et Solenne le noyau dur de mes études de pharmacie. C'est toujours un plaisir de se retrouver tous ensemble et de voir notre amitié perdurer malgré les années qui passent et quel bonheur de voir le noyau s'agrandir avec la naissance de nos bébés.

Enfin merci à Chloé, la plus belle rencontre que j'ai pu faire en reprenant médecine, ma co-interne de choc sans toi les études de médecine et l'internat n'aurait pas eu la même saveur. Merci à toi pour ton soutien dans ces années pas toujours faciles. Merci pour cette amitié solide qui je l'espère continuera aussi longtemps que possible sans oublier tes deux hommes formidables Michael et Gaspard.

Abréviations

ACTH : adreno cortico trophic hormon

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AOC : Atteinte des organes cibles

ARA2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2

ARP : Activité rénine plasmatique

ATP : Adénosine triphosphate

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DHP : Dihydropyridines

HAP : Hyperaldostéronisme primaire

HAS : Haute autorité de santé

HTA : Hypertension artérielle

HypoPP : Paralysie périodique hypokaliémique

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

PA : Pression artérielle

RAR : Rapport Aldostérone/Rénine

RD : Rénine directe

SD : seuil de détection

TDM : tomодensitométrie

INDEX

Liste des figures

Figure 1: Anatomie du muscle strié squelettique	3
Figure 2: Structure d'une myofibrille	4
Figure 3: Structure d'un filament fin d'actine.....	4
Figure 4: Structure d'un filament épais de myosine.....	5
Figure 5: Modèle des trois états possibles d'un canal ionique (exemple du canal sodique)	6
Figure 6: Mécanismes de transmission de l'influx nerveux au niveau de la jonction neuromusculaire	7
Figure 7: Représentation schématique de la sous unité alpha du canal calcique voltage-dépendant	8
Figure 8: La pompe Na ⁺ /K ⁺ ATPase.....	10
Figure 9: Mécanismes du couplage excitation-contraction	11
Figure 10: Localisation des principales canalopathies musculaires	12
Figure 11: Classification des canaux ioniques et principales affections génétiques associées	13
Figure 12: Critères diagnostiques d'une paralysie périodique hypokaliémique	19
Figure 13: Représentation schématique de la sous-unité α_1S du canal calcique	21
Figure 14: Mesure de la pression artérielle selon les recommandations HAS	32
Figure 15: Principaux facteurs de risques cardio-vasculaires.....	33
Figure 16: Système SCORE	34
Figure 17: Rares causes génétiques d'HTA	36
Figure 18: Diagnostic différentiel des hyperaldostéronismes	39
Figure 19: Instauration d'un traitement médicamenteux selon les différents grades d'HTA	41
Figure 20: Arbre généalogique	45
Figure 21: Images du scanner des artères surrénales et des surrénales.....	50
Figure 22: Corrélation de Spearman entre la kaliémie et l'aldostérone (graphe de gauche) et entre la kaliémie et le RAR (graphe de droite).....	51
Figure 23: Évolution des principaux paramètres d'intérêt au cours de l'exploration hospitalière.....	54

Figure 24: Corrélation positive entre la kaliémie et l'aldostérone plasmatique sur l'ensemble des données ambulatoires et d'hospitalisation	55
Figure 25: Caractéristiques des différentes formes d'hyperaldostéronisme familiale	65
Figure 26: Système rénine angiotensine aldostérone.....	67
Figure 27: Voie de synthèse de l'aldostérone	68

Liste des tableaux

Tableau 1: Résultats du cycle du cortisol et ACTH.....	48
Tableau 2: Résultats du test de charge sodée	49
Tableau 3: Résultats du bilan fait en externe.....	51
Tableau 4: Résultats des dosages de Rénine - Aldostérone chez les autres membres de la famille atteints	56
Tableau 5: Étiologies principales des risques de faux-positifs et faux-négatifs du RAR	58
Tableau 6: Différentes valeurs de seuils diagnostiques en fonction de l'unité utilisée	59

Table des matières

Introduction	1
1 Généralités	2
1.1 <i>Rappels sur la physiologie musculaire</i>	2
1.1.1 Structure du muscle squelettique	2
1.1.2 Définition et description des canaux ioniques	6
1.1.3 Transport transmembranaire	9
1.1.4 Déclenchement de la contraction musculaire normale : couplage excitation/contraction	10
1.2 <i>La paralysie périodique familiale hypokaliémique</i>	12
1.2.1 Présentation générale des canalopathies musculaires	12
1.2.2 Aspects cliniques et biologiques	14
1.2.2.1 Description clinique	14
1.2.2.2 L'hypokaliémie	17
1.2.3 Moyens diagnostiques	18
1.2.3.1 Clinico-biologique	18
1.2.3.2 Génétique	19
1.2.3.3 Explorations électrophysiologiques	21
1.2.3.4 Biopsies musculaires	22
1.2.4 Principaux diagnostics différentiels	23
1.2.4.1 D'une faiblesse musculaire	23
1.2.4.2 D'une hypokaliémie	23
1.2.5 Mécanismes physiopathologiques	24
1.2.6 Traitements	26
1.2.7 Mesures préventives et recommandations	28
1.2.8 État de la recherche actuelle sur les canalopathies	30
1.3 <i>L'hypertension artérielle</i>	32
1.3.1 Généralités	32
1.3.2 L'hypertension artérielle secondaire	35
1.3.3 Focus : L'hyperaldostérionisme	36
1.3.4 Principaux traitements de l'hypertension	40
2 Cas clinique d'une hypoPP familiale associée à une HTA	43
2.1 <i>Présentation du cas</i>	43

2.2	<i>Découverte de l'HTA et bilan initial.....</i>	46
2.3	<i>Exploration de l'hyperaldostéronisme.....</i>	47
2.3.1	Recherche d'HTA secondaire.....	47
2.3.2	Recherche du lien entre hyperaldostéronisme et kaliémie fluctuante	51
2.3.3	Recherche d'hyperaldostéronisme chez les autres membres atteints de la famille	56
3	Hypothèses mécanistiques	57
3.1	<i>L'hyperaldostéronisme primaire</i>	57
3.2	<i>Diagnostics différentiels.....</i>	60
3.3	<i>Étiologies de l'hyperaldostéronisme primaire</i>	61
3.3.1	L'adénome de Conn.....	61
3.3.2	Hyperplasie des surrénales.....	63
3.3.3	Hyperaldostéronisme par mutation génétique.....	64
3.4	<i>Rôles du potassium sur les surrénales.....</i>	67
3.4.1	Rappels de physiopathologie du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).....	67
3.4.2	Rôles du potassium dans la régulation de la sécrétion d'aldostérone	69
3.5	<i>Hypothèses du lien entre HypoPP et HAP</i>	71
	Conclusion :	72
	Bibliographie :.....	73
	Annexe 1 : Prise en charge des accès paralytiques dans les paralysies périodiques hypokaliémiques familiales	82
	Annexe 2 : Recommandations anesthésiques dans les paralysies périodiques hypokaliémiques.....	83
	Annexe 3: Résultat de l'analyse génétique du cas étudié pour la recherche de Paralysie Périodique	84
	Annexe 4 : Feuille de renseignement remis au début de l'exploration hospitalière.....	85
	Annexe 5 : Résultats de l'exploration hospitalière.....	86
	Annexe 6 : Résultat d'étude génétique pour la recherche d'un hyperaldostéronisme familial	87

Introduction

En médecine générale, comme son nom l'indique, nous pouvons être amenés à rencontrer des pathologies en tous genres même parmi les plus rares. Certains syndromes pourront nous sembler totalement étrangers car nous avons dû les lire une fois dans les livres pendant nos études de médecine puis ne jamais en entendre parler ensuite.

La paralysie périodique familiale fait justement partie de ces maladies rares que la plupart des médecins ne rencontreront probablement jamais dans leur carrière. Comme pour toutes les maladies rares, le diagnostic précis et rapide est très difficile à établir. Souvent les patients souffrent d'une errance diagnostique durant plusieurs années associée à un important retentissement psycho social. En effet, les principaux symptômes étant représentés par une faiblesse musculaire des membres associée à une hypokaliémie ; ceux-ci sont très fréquents en médecine et les causes peuvent être très diverses et variées. Parmi les nombreuses étiologies, probablement celle qui sera évoquée en dernier par sa rareté, la paralysie périodique familiale hypokaliémique ou maladie de Westphal en fait partie. Cette pathologie se caractérise par la survenue d'accès de paralysie transitoire rapidement régressifs.

Nous aborderons ce sujet très spécifique et original en rappelant d'abord certaines notions de base pour bien comprendre notre démarche afin de présenter le cas d'un sujet jeune présentant cette pathologie associée à une hypertension artérielle. D'abord avec un bref rappel sur la physiologie musculaire de base pour ensuite expliquer en détail la paralysie périodique familiale hypokaliémique et enfin rappeler les notions fondamentales concernant l'hypertension artérielle. Ensuite nous nous intéresserons à notre étude originale concernant une jeune patiente atteinte de paralysie périodique familiale hypokaliémique chez laquelle il a été découvert de façon fortuite une hypertension artérielle. Nous détaillerons les explorations nous ayant conduit à émettre des hypothèses et enfin nous essaierons d'expliquer un éventuel lien entre ces deux pathologies.

1 Généralités

1.1 Rappels sur la physiologie musculaire

1.1.1 Structure du muscle squelettique

Afin de bien comprendre les caractéristiques physiopathologiques de cette pathologie musculaire qu'est la paralysie périodique hypokaliémique familiale (HypoPP), il est important de rappeler de façon succincte les principales caractéristiques physiologiques de base du fonctionnement musculaire.

Dans notre organisme, on distingue trois types de muscles : squelettiques, cardiaques et lisses. Le muscle squelettique représente la masse musculaire la plus importante de la musculature somatique et il est placé sous le contrôle de la volonté. Il s'agit d'un tissu doté de propriétés de contractions permettant la production de mouvements. C'est ce type de muscle auquel nous allons particulièrement nous intéresser puisqu'il s'agit de la structure atteinte en cas de paralysie périodique.

Le muscle squelettique est formé de fibres musculaires individuelles disposées en parallèle et entourées par du tissu conjonctif. Chacune de ces fibres est une longue cellule cylindrique multinucléée entourée d'une membrane cellulaire, **le sarcolemme**.

Les fibres musculaires sont composées de plusieurs centaines de **myofibrilles** (éléments contractiles spécialisés) qui se divisent elles-mêmes en **filaments** individuels disposés de façon très régulière. Elles sont entourées d'une membrane plasmique puis d'une membrane basale. Les membranes basales se réunissent pour former le tendon (Figure 1) (1).

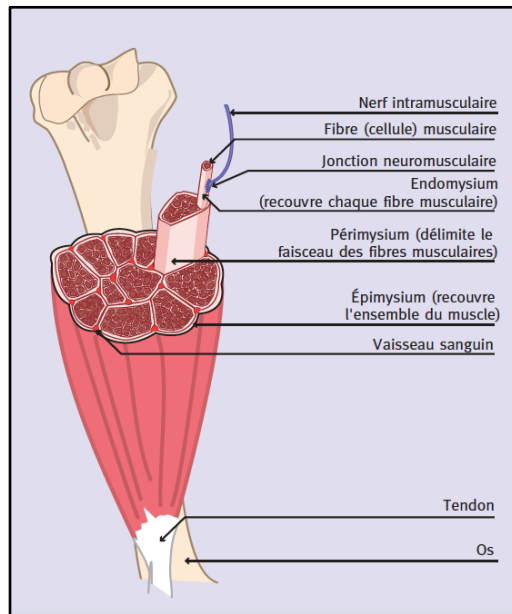


Figure 1: Anatomie du muscle strié squelettique

Une myofibrille est faite de l'alternance de bandes sombres (bandes A) et de bandes claires (bandes I). La bande A est constituée par un faisceau de filaments épais et par la partie des filaments fins qui chevauchent leurs deux extrémités. La partie centrale de la bande A est constituée d'une bande H plus claire que la bande A et d'une strie M au centre de la bande H plus sombre. Cette structure est due à la présence de filaments fins d'actine et de filaments épais de myosine.

La bande I contient la partie des filaments fins qui n'appartient pas à la bande A ; elle ne contient donc que des filaments fins mais seulement une partie de ceux-ci. Au milieu de chaque bande I, il existe une ligne sombre transversale, la strie Z (Figure 2).

La zone de myofibrilles comprise entre deux stries Z est **le sarcomère** qui constitue **l'unité fonctionnelle de base du muscle squelettique**. Les sarcomères sont donc responsables de la striation transversale observée en microscopie optique (à partir d'une coupe longitudinale du muscle). (2)

Chaque sarcomère est composé de deux sortes de filaments : les filaments fins et les filaments épais. Des groupes d'environ 200 filaments fins et épais constituent une myofibrille. Chaque myofibrille est enveloppée par un sac membraneux complexe, appelé réticulum sarcoplasmique dont l'intérieur est entièrement séparé du cytoplasme de la fibre. Ce système membraneux est un réservoir pour le recaptage et le recyclage du calcium. La membrane de surface (sarcolemme) s'invagine pour former au niveau

de chaque sarcomère, deux tubules T (pour transverse) qui sont en contact étroit avec le réticulum sarcoplasmique formant une triade. (3)

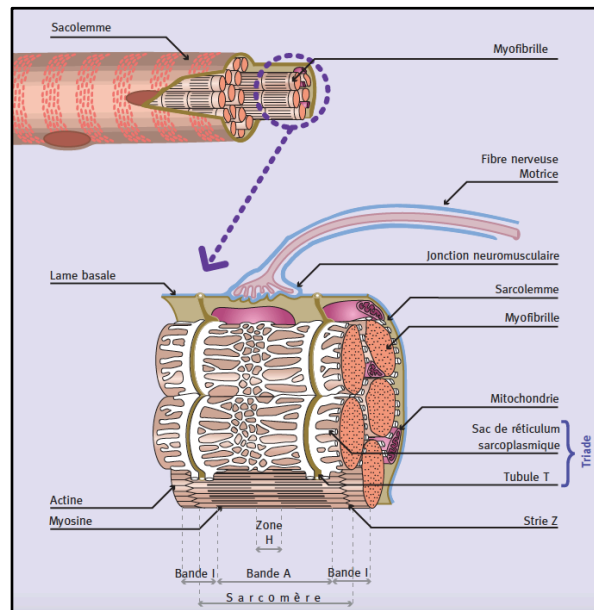


Figure 2: Structure d'une myofibrille

Les filaments fins sont constitués de plusieurs types de molécules : l'actine G (protéine globulaire représentant le constituant principal), la tropomyosine et la troponine. Ils se disposent en deux chaînes linéaires qui s'enroulent l'une autour de l'autre pour former une double hélice (Figure 3) (4).

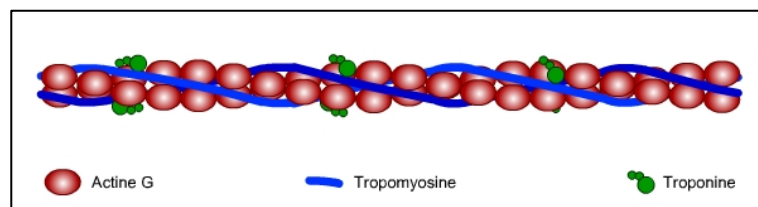


Figure 3: Structure d'un filament fin d'actine

Les filaments épais sont faits de l'assemblage de molécules d'une protéine, la **myosine**. Celle-ci est faite de deux chaînes lourdes et de quatre chaînes légères. C'est la tête (portion S1) qui se lie à l'actine. La portion S2 (queue et partie flexible) s'unit à d'autres molécules pour former le filament épais (Figure 4). Les parties caudales de ces molécules sont rassemblées parallèlement. Les têtes globulaires dépassent en

périphérie de ce filament et sont donc disponibles pour pouvoir se fixer aux filaments fins d'actine. Les molécules de myosine étant disposées en deux groupes tête-bêche, la partie centrale du filament est dénudée, c'est-à-dire dépourvue de tête globulaire.

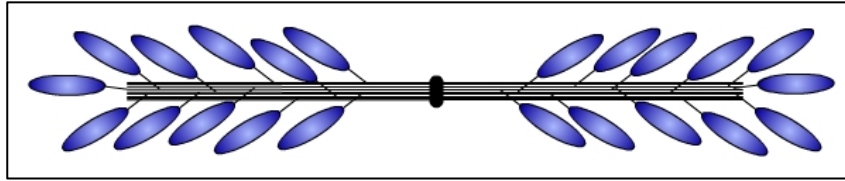


Figure 4: Structure d'un filament épais de myosine

Il existe des ponts d'union entre filaments fins et épais. Chacun a deux sites fondamentaux dans le processus contractile, le site de liaison à l'actine et le site de l'ATPase de la myosine.

C'est la liaison des molécules d'actine et de myosine au niveau des ponts d'union qui entraîne la contraction de la fibre musculaire par glissement des filaments fins et épais entre eux permettant le raccourcissement du sarcomère. Ce phénomène se produisant simultanément pour tous les sarcomères de la cellule, il en résulte un raccourcissement global de la cellule musculaire selon l'axe longitudinal.

Dans la fibre musculaire, les filaments épais de myosine sont disposés de telles façons que les filaments fins d'actine peuvent glisser entre eux. Ce sont l'identification de ces deux principales protéines contractiles et la compréhension de la façon dont elles sont disposées pour donner une apparence striée au muscle squelettique qui ont permis la compréhension du mécanisme de génération de la force contractile. (1)

1.1.2 Définition et description des canaux ioniques

Les membranes cellulaires des fibres musculaires (comme celles des autres cellules de l'organisme) contiennent de nombreux types différents de canaux ioniques. Ces canaux sont des protéines transmembranaires qui permettent les échanges d'ions entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule suivant leur gradient électrochimique (5). Ils confèrent aux cellules musculaires et nerveuses la propriété d'excitabilité. Ils sont classifiés selon le type d'ions qu'ils laissent passer (généralement perméables à une seule espèce d'ions), leurs facteurs de déclenchement, leurs modèles d'expression tissulaires et leurs caractéristiques structurales.

Ils peuvent exister schématiquement dans trois états physiologiques : ouverts, fermés inactivables (période réfractaire) et fermés. Leur déclenchement (ouverture et fermeture) est contrôlé par la variation du potentiel de membrane (canaux ioniques voltage-dépendants), ou par la fixation d'un ligand sur le versant externe de la membrane cellulaire (Figure 5) (6). Nous allons nous intéresser particulièrement aux canaux voltage-dépendants c'est-à-dire sensibles à l'arrivée d'un potentiel d'action.

C'est le comportement de ces canaux qui explique les événements électriques dans les fibres musculaires.

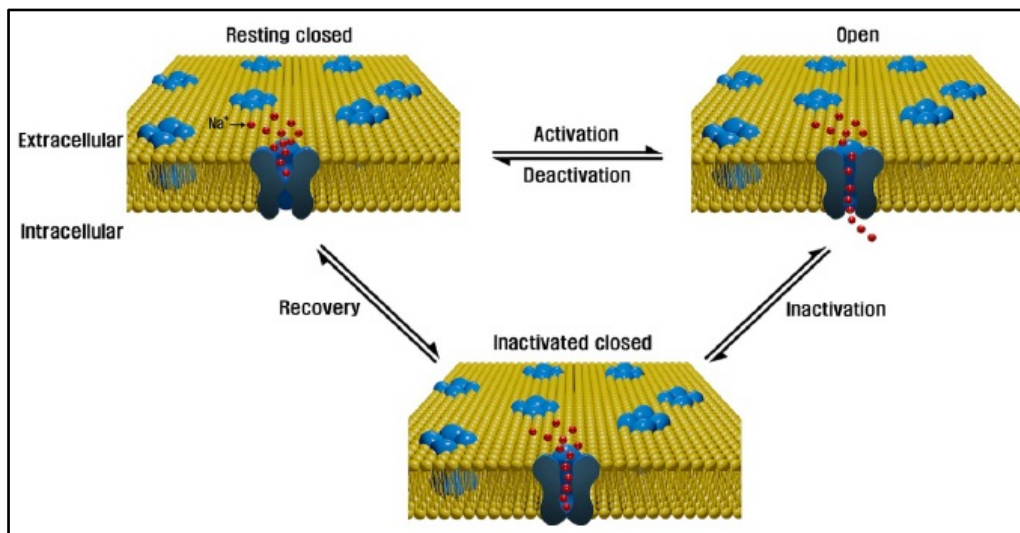


Figure 5: Modèle des trois états possibles d'un canal ionique (exemple du canal sodique)

Les canaux ioniques dépendants du voltage sont des protéines multimériques insérées dans la membrane cellulaire et contenant un pore dont la perméabilité ionique est sélective. D'un point de vue génétique, ces canaux peuvent provenir d'une seule protéine ou plus communément de l'assemblage de plusieurs sous-unités dont la principale est en général dénommée α . Chacune des protéines étant codée par des gènes distincts. Actuellement plus de 400 gènes codant pour des canaux ioniques ont été identifiés (6).

Par exemple, les canaux sodium jouent un rôle essentiel dans l'initiation et la propagation du potentiel d'action membranaire. Les canaux potassium assurent une fonction d'accélération de la repolarisation membranaire. Les canaux chlore permettent le maintien du potentiel membranaire de repos. Nous allons nous intéresser particulièrement aux canaux calcium dépendants du voltage ; ces canaux étant affectés dans la majeure partie des cas de paralysie périodique.

Dans le muscle, le lien entre les potentiels d'action et la contraction mécanique est assuré par un complexe protéique comprenant un canal calcium voltage-dépendant (le récepteur des dihydropyridines ou DHP), localisé au niveau de la membrane du tubule T ; et le récepteur de la ryanodine situé dans la membrane du réticulum sarcoplasmique (Figure 6) dont l'activation permet la libération du calcium contenu dans le réticulum sarcoplasmique provoquant alors le raccourcissement des sarcomères. (7)

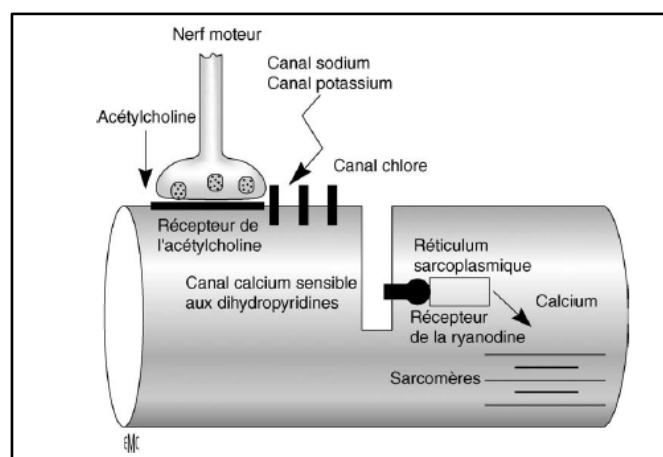


Figure 6: Mécanismes de transmission de l'influx nerveux au niveau de la jonction neuromusculaire et canaux ioniques impliqués

Le canal calcique est un hétéropolymère composé de plusieurs sous-unités ayant différentes fonctions et dont les isoformes peuvent générer de nombreux sous-types. Actuellement cinq types de canaux calciques voltage dépendants ont été différenciés par leurs propriétés électrophysiologiques et pharmacologiques.

Le canal **calcique voltage-dépendant de type L** (pour *long-lasting*) qui est le récepteur aux dihydropyridines (DHP) est un des principaux types impliqués dans la contraction musculaire. Il est composé de 5 sous-unités appelées α_1 , α_2 , β , γ et δ . La sous-unité α_1 forme à elle seule le récepteur des dihydropyridines (DHP). Celle-ci est composée de 4 domaines homologues (I à IV), chacun constitué de six segments transmembranaires (S1 à S6) (8) (9) (Figure 7). Le segment S4 de chacun des 4 domaines est sensible au voltage et contient un motif répété d'acide aminé chargé positivement. La dépolarisation membranaire induit un changement conformationnel du segment S4 conduisant à l'ouverture du canal.

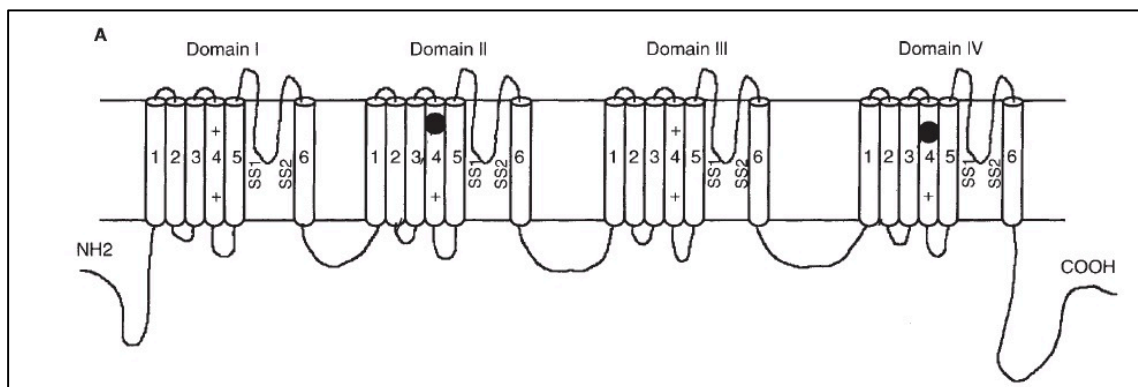


Figure 7: Représentation schématique de la sous unité alpha du canal calcique voltage-dépendant

Le récepteur de la ryanodine, un autre type de canal calcique voltage-dépendant, est une protéine tétramérique constituée de 4 sous-unités identiques et permet le relargage du calcium dans le cytosol en réponse à la dépolarisation du sarcolemme réalisant ainsi le couplage entre excitation et contraction (10).

1.1.3 Transport transmembranaire

Toutes les cellules de l'organisme ont ce qu'on appelle un **potentiel de membrane**. Celui-ci résulte de la séparation des charges positives et négatives à travers la membrane cellulaire. Pour que cette différence de potentiel existe à travers une bicouche lipidique membranaire, deux conditions doivent être réunies.

Tout d'abord, il doit y avoir une distribution inégale des ions de part et d'autre de la membrane (c'est-à-dire un gradient de concentration appelé aussi gradient électrochimique). Ensuite, la membrane doit être perméable à une ou plusieurs de ces espèces ioniques grâce à l'existence des canaux ioniques (11).

Dans les cellules musculaires, la concentration intracellulaire de K^+ est nettement supérieure à sa concentration extracellulaire et inversement pour le Na^+ . Cette différence de concentration est établie par la **pompe $Na^+ K^+$ ATPase** (Figure 8) qui assure le transport actif des ions Na^+ et K^+ contre leur gradient électrochimique. Son rôle primordial est donc de maintenir activement une plus forte concentration de K^+ à l'intérieur de la cellule (10). Ce processus actif utilise l'énergie issue de l'hydrolyse de l'ATP, et détermine un potentiel membranaire de repos, polarisé négativement vers l'intérieur de la cellule.

Dans les conditions normales, le gradient de concentration de K^+ vers l'extérieur résulte en un déplacement passif des ions K^+ hors de la cellule lorsque les canaux spécifiques du K^+ sont ouverts. De même le gradient de concentration de Na^+ vers l'intérieur entraîne le déplacement passif de Na^+ à l'intérieur de la cellule, lorsque les canaux Na^+ sont ouverts. Comme il y a davantage de canaux K^+ ouverts que de canaux Na^+ au repos, la perméabilité membranaire au K^+ est supérieure.

C'est donc la forte conductance potassique de repos qui conduit le potentiel de membrane à s'établir à des valeurs proches du potentiel d'équilibre des ions K^+ (11). Par conséquent, les concentrations intracellulaires et extracellulaires de K^+ sont les déterminants principaux de ce potentiel membranaire de repos. Tous ces échanges transmembranaires régulent à court terme les variations de la kaliémie et vont permettre l'excitabilité électrique de la fibre musculaire.

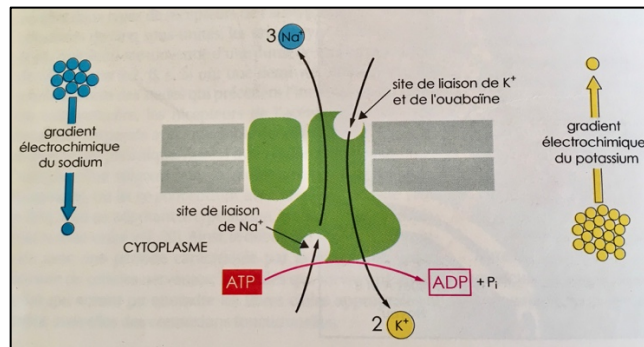


Figure 8: La pompe Na^+/K^+ ATPase

Le potentiel d'action est une variation rapide, brève et importante du potentiel de membrane qui s'inverse de sorte que l'intérieur de la cellule devient passagèrement plus positif que l'extérieur. Il est lié à l'activation et l'inactivation séquentielle des canaux sodium et potassium. Ceux-ci sont normalement fermés au potentiel de repos de la cellule musculaire. Lorsque celle-ci est dépolarisée, ils s'ouvrent, donnant naissance au potentiel d'action. La dépolarisation correspond donc en grande partie à une entrée de Na^+ (influx de Na^+) et la repolarisation à une sortie de K^+ (efflux de K^+). Les courants sortants de K^+ sont médiés par les *canaux K^+ voltage-dépendants* (K_v) activés lors de la dépolarisation ; tandis que les courants entrants sont médiés par les *canaux K^+ rectifieurs entrants* (K_{ir}) activés lors de la repolarisation (12).

1.1.4 Déclenchement de la contraction musculaire normale : couplage excitation/contraction

La séquence des évènements moléculaires conduisant à la contraction musculaire est maintenant bien connue. Schématiquement, suite à l'arrivée d'un potentiel d'action dans la terminaison axonale, l'acétylcholine, le neurotransmetteur provenant du nerf moteur, est libéré dans la fente synaptique et se fixe sur un récepteur spécifique situé dans la partie postsynaptique de la jonction neuromusculaire. Le récepteur à l'acétylcholine appartient à la famille des canaux ioniques dont l'ouverture dépend de la fixation d'un ligand. La fixation de l'acétylcholine sur son récepteur entraîne une dépolarisation localisée de la fibre musculaire. Quand cette dernière atteint le seuil d'activation des canaux sodium et potassium, elle induit leur ouverture et fermeture séquentielles les rendant ainsi responsables de la formation et de la conduction du

potentiel d'action. Le potentiel d'action envahit le système tubulaire-transverse, structure membranaire invaginée à l'intérieur de la fibre musculaire où il active un canal calcium, le récepteur des dihydropyridines (Figure 9).

Quand l'onde de dépolarisation traverse les tubules T, l'interaction produite avec le réticulum sarcoplasmique entraîne une libération de calcium, initiant l'interaction entre l'actine et la myosine et la contraction musculaire. Ce processus est connu sous le nom de **couplage excitation-contraction** (1).

Si la contraction musculaire est provoquée par une augmentation de la concentration en calcium intracellulaire, le relâchement musculaire est donc obtenu par un retour à la concentration initiale. Cette dernière est rapidement obtenue par l'action convergente de deux phénomènes : la fermeture rapide des canaux calciques et le pompage actif vers la lumière du réticulum sarcoplasmique par des ATPase calcium dépendantes.

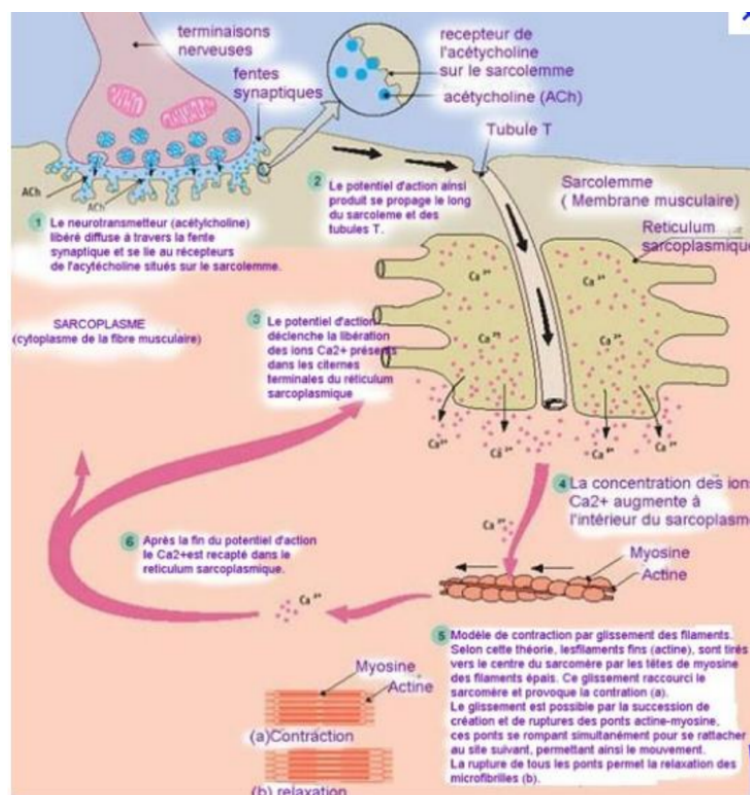


Figure 9: Mécanismes du couplage excitation-contraction

1.2 La paralysie périodique familiale hypokaliémique

1.2.1 Présentation générale des canalopathies musculaires

Les maladies des canaux ioniques musculaires, ou canalopathies musculaires, sont très diverses et peuvent toucher différents canaux (Figure 10). Il s'agit de maladies musculaires héréditaires rares. Les anomalies génétiques en cause se situent sur des gènes codant pour les canaux ioniques sensibles au voltage et permettant le passage des ions calcium, sodium, potassium ou chlore (13). Ces mutations génétiques entraîneraient des perturbations d'excitabilité membranaire et des flux ioniques à travers la membrane (14).

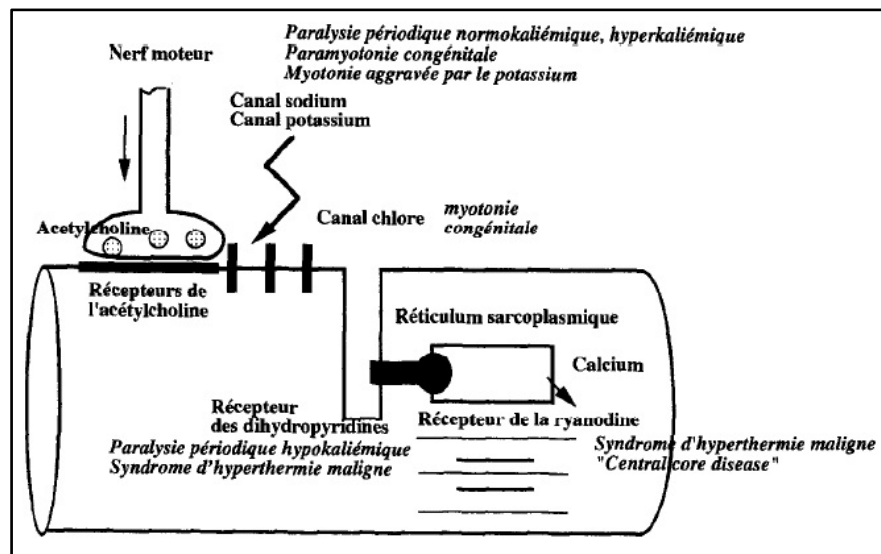


Figure 10: Localisation des principales canalopathies musculaires

Quatre canaux ioniques différents peuvent être affectés dans les canalopathies musculaires :

- **le canal sodium (Na⁺)** dont la sous-unité alpha est codée par le gène *SCNA4* (*canal sodium Nav1.4*) localisé sur le chromosome 17 ;
- **le canal potassium (K⁺)** qui est codé par le gène *KCNJ2* (*canal potassium Kir2.1*) localisé sur le chromosome 17 ou le gène *KCNJ5* (*canal potassium Kir3.4*) localisé sur le chromosome 11 ;
- **le canal calcium (Ca²⁺)** dont la sous-unité alpha est codée par le gène *CACNA1S* (*canal calcium Cav1.1*) localisé sur le chromosome 1 ;

- le canal chlore (Cl-) codé par le gène *CLCN-1*, localisé sur le chromosome 1.

L'évolution récente des méthodes d'étude de biologie moléculaire a conduit à adopter une classification reposant sur le type de canal muté (Figure 11). La corrélation génotype-phénotype est cependant très imparfaite (15).

Ces avancées ont ainsi permis de regrouper les paralysies périodiques familiales et les myotonies congénitales dans le cadre général des canalopathies (16).

Channel	Muscle	Gene
Sodium channel	Hypokalemic periodic paralysis	SCN4A
	Hyperkalemic periodic paralysis	SCN4A
	Paramyotonia congenita	SCN4A
	Potassium-aggravated myotonia	SCN4A
Chloride channel	Myotonia congenita: Thomsen's (AD) and Becker's (AR)	CLCN1
	Calcium channel	Hypokalemic periodic paralysis
Potassium channel	Andersen's syndrome	KCNJ2

Figure 11: Classification des canaux ioniques et principales affections génétiques associées

Pour le cas des paralysies périodiques familiales (pathologie qui nous intéresse ici), chaque forme implique un gène et un canal électrolytique différent. Dans la paralysie périodique hyperkaliémique, c'est le canal sodique qui est atteint. La variété hypokaliémique est majoritairement due à un défaut des canaux calciques type DHP (dihydropyridines) qui deviennent inactifs quand la concentration externe de potassium est basse. Enfin le syndrome d'Andersen-Tawil est, lui, dû à un défaut d'un canal potassique.

Environ 20% des paralysies périodiques ne sont pas associées à des mutations génétiques ou du moins pas encore connues à ce jour. Ainsi des formes familiales de paralysie périodique hypokaliémique et des formes sporadiques pour lesquelles il n'y pas d'histoire familiale retrouvée seraient le résultat d'une mutation *de novo*.

Les paralysies périodiques sont habituellement classées en hypo (hypoPP), normo (normoPP) et hyperkaliémiques (hyperPP) selon les variations du taux sanguin de potassium au cours des accès paralytiques (17).

Historiquement, le syndrome de paralysie périodique a été décrit en 1885 par Westphal (c'est pourquoi elle est aussi appelée parfois maladie de Westphal) mais le lien avec l'hypokaliémie n'a été fait qu'en 1934 (18).

1.2.2 Aspects cliniques et biologiques

1.2.2.1 Description clinique

La paralysie périodique hypokaliémique (hypoPP) est la forme la plus fréquente des paralysies périodiques mais elle est considérée comme une maladie rare avec une prévalence de 1/100 000 (19).

Parmi les paralysies périodiques hypokaliémiques on distingue deux formes :

- **la paralysie périodique hypokaliémique thyrotoxique** associée à une thyrotoxicose
- **la paralysie périodique hypokaliémique familiale** associée à une anomalie génétique touchant des canaux ioniques de transmission autosomique dominante.

Nous nous intéresserons dans cette thèse uniquement à la forme familiale, forme dont notre cas étudié est atteint.

Cette pathologie est caractérisée par la survenue d'épisodes de paralysie flasque transitoire et réversible, avec abolition des réflexes ostéotendineux et non réponse musculaire à la stimulation électrique, et concomitant d'une chute du taux sanguin de potassium (kaliémie). L'importance de l'atteinte peut aller d'une simple faiblesse d'un membre à une tétraplégie complète éventuellement accompagnée de troubles respiratoires et/ou de la déglutition dans certains cas de formes graves (20).

Cependant, la plupart du temps une crise de paralysie typique épargnera les muscles respiratoires, oculomoteurs et cardiaques.

La paralysie atteint généralement les muscles proximaux en premier (quadriceps, psoas) puis s'étend aux distaux (releveurs de pieds par exemple) pour réaliser une tétraplégie. La régression de la crise se faisant dans le sens inverse. Le déficit moteur s'installe en quelques heures voire quelques minutes mais jamais brutalement et survient souvent en fin de journée ou au réveil. L'examen physique montre une tétraplégie flasque avec souvent une abolition des réflexes ostéotendineux et idiomusculaires. Les muscles respiratoires et de la face ne sont généralement pas atteints. Le reste de l'examen clinique est sans particularité. De même, l'examen neurologique, en dehors des crises, est normal. Notamment, il n'y a pas de myotonie (21).

Au cours d'un épisode de faiblesse musculaire, il n'est pas non plus observé d'arythmie cardiaque car les canaux ioniques concernés ne sont pas présents dans le muscle cardiaque. Cependant en cas d'hypokaliémie profonde, des anomalies de rythme peuvent apparaître. De même, les muscles respiratoires, oculomoteurs et bulbaires sont épargnés. Dans de très rares cas, une crise paralytique sera considérée comme sévère si elle s'accompagne de troubles de déglutition et/ou de difficultés respiratoires.

La pénétrance de l'HypoPP est parfois incomplète, notamment chez les femmes, et les liens entre génotypes et phénotypes ne sont pas encore bien établis ce qui rend son diagnostic d'autant plus difficile (22). Il n'existe cependant pas de différence significative entre homme et femme à l'heure actuelle. La fréquence et la sévérité des accès sont extrêmement aléatoires même pour un individu donné (pouvant varier d'une à deux fois par an à quotidiennement). De plus, celles-ci auraient tendance à s'aggraver au cours de la grossesse et en péri-ménopause (23). Certains cas peuvent apparaître de façon sporadique au premier abord mais sont en réalité le résultat d'une mutation héritée. D'autres cas sporadiques seraient aussi le fruit d'une mutation de novo sans histoire familiale retrouvée. (24)

De même, son expression phénotypique peut varier au sein d'une même famille (25). En effet certains membres vont présenter des crises de paralysie plus ou moins complète à des fréquences variables avec des facteurs déclenchants différents mais avec une force musculaire à priori normale entre les crises. Tandis que d'autres vont développer une forme plus sévère avec le développement d'une faiblesse musculaire des membres inférieurs permanente y compris en dehors des crises.

L'âge d'apparition des premières crises peut varier. Les accès paralytiques débutent en général à l'adolescence dans la première ou deuxième décennie rarement après 30 ans. Tandis que chez certains les premières crises peuvent apparaître à la puberté vers l'âge de 11-12ans ; une apparition plus précoce vers l'âge de 6-7ans voire même dès l'âge de 3 ans chez d'autres peut se présenter sans pour autant signifier une aggravation de la maladie (26).

La fréquence et l'intensité des crises paralytiques sont aussi très variables mais seraient plus élevées entre 20 et 40 ans et s'estomperaient généralement avec l'âge voire disparaître complètement après la ménopause chez les femmes. La fréquence des attaques est très variable pouvant aller d'un seul épisode au cours d'une vie à plusieurs par semaine. La durée des attaques de paralysie peut varier de quelques heures à quelques jours (24-48h) entraînant une gêne fonctionnelle prolongée qui, associée à une hypokaliémie concomitante souvent profonde ($<2,5\text{mEq/L}$), nécessite parfois une prise en charge en urgence en hospitalisation, voire en réanimation.

Il est important de souligner que même si les épisodes de faiblesse musculaire peuvent survenir parfois spontanément, ils sont la plupart du temps provoqués par des facteurs déclenchants dont les plus fréquents sont l'immobilité prolongée, le repos après un effort intense ou inhabituel, les repas riches en hydrates de carbone ou en sel, le stress, les émotions, les syndromes infectieux, les variations hormonales (grossesse, cycle menstruel), la consommation d'alcool ou encore les corticoïdes (18).

L'histoire naturelle de la maladie évolue dans la majorité des cas vers la diminution en fréquence et en intensité des crises avec l'âge. Certains patients peuvent cependant développer une faiblesse musculaire permanente de sévérité variable en lien avec le développement secondaire d'une myopathie vacuolaire (17).

Comme nous venons de le décrire, les crises de paralysie étant très variables, cela conduit au moment des épisodes de faiblesse musculaire à une impotence fonctionnelle plus ou moins totale durant plusieurs heures pendant lesquelles les individus atteints deviennent dépendants d'une tierce personne pour tous les gestes de la vie quotidienne. Ceci entraîne des répercussions importantes sur la qualité de vie des individus atteints : fatigue, perte d'énergie, diminution de la capacité à participer à des activités sociales, familiales, scolaires, sportives et professionnelles (absentéisme) (27).

De plus, cette pathologie ayant pour particularité de survenir chez des patients jeunes et en bonne santé, la survenue de crises de paralysie partielle pourrait être à tort assimilée à une crise d'anxiété. Sachant que la plupart des médecins ne rencontreront probablement jamais de tels cas dans leur carrière, les patients pourront avoir le sentiment que leurs symptômes ne sont pas pris au sérieux du fait de leur rareté générant une rupture de confiance entre les patients et les professionnels de santé (28).

1.2.2.2 L'hypokaliémie

La principale anomalie du bilan biologique au moment des accès est une hypokaliémie. L'hypokaliémie se définit par une concentration sérique de potassium inférieure à 3,5mmol/L. Elle est considérée comme sévère en dessous de 2,5mmol/L.

De même que la présentation clinique est extrêmement variable, la profondeur de l'hypokaliémie peut également varier selon les accès de paralysie mais il ne semble actuellement pas exister de lien entre les taux sanguins de potassium au moment des crises et la sévérité des symptômes présentés par les patients atteints d'HypoPP.

Pour rappel, l'ion potassium (K^+) est l'un des ions les plus importants dans notre organisme. Près de 98% du potassium total est intracellulaire. Le compartiment musculaire et les cellules hépatiques en sont les principales réserves. Dans les cellules, la concentration en K^+ (kalycytie) est élevée, de l'ordre de 120 à 150 mmol/l, grâce à l'activité de la $Na^+K^+ATPase$ membranaire. Dans le milieu extracellulaire, la kaliémie est maintenue basse entre 3,5 et 5 mmol/l. La valeur régulée par l'organisme est le rapport des concentrations en K^+ de part et d'autre de la membrane cellulaire (rapport kaliémie/kalycytie). En effet, le potentiel de repos transmembranaire, élément clé de l'excitabilité et de la contraction musculaire dépend principalement de ce rapport (29). De plus la répartition du potassium entre les compartiments intra- et extracellulaires est sous la dépendance de facteurs hormonaux et non hormonaux, tel que l'état acido-basique. L'homéostasie du capital potassique et sa répartition au sein de l'organisme font ainsi de l'ion K^+ un élément fondamental du fonctionnement cellulaire et de l'électrophysiologie neuromusculaire (30).

1.2.3 Moyens diagnostiques

1.2.3.1 Clinico-biologique

Le diagnostic de la **paralysie périodique hypokaliémique (HypoPP) familiale** repose avant tout sur la présence de quatre éléments : (31)

- des épisodes de paralysie flasque
- une hypokaliémie au moment des accès ($< 3,5\text{mmol/L}$)
- l'absence de myotonie clinique et électromyographique
- une histoire familiale avec transmission autosomique dominante

Un consensus a été publié dans la Revue Cochrane (32), proposant des critères diagnostiques :

1. Two or more attacks of muscle weakness with documented serum K <3.5 mEq/L
2. One attack of muscle weakness in the proband, and 1 attack of weakness in 1 relative with documented serum K <3.5 mEq/L in at least 1 attack
3. Three of 6 clinical or laboratory features:
 - a. Onset in the first or second decade
 - b. Attack duration (muscle weakness involving 1 or more limbs) > 2 hours
 - c. Positive triggers (high carbohydrate rich meal, rest after exercise, stress)
 - d. Improvement with potassium intake
 - e. Positive family history or genetically confirmed skeletal calcium or sodium channel mutation
 - f. Positive McManis long exercise test
4. Exclusion of other causes of hypokalemia (renal, adrenal, thyroid dysfunction; renal tubular acidosis; diuretic and laxative abuse)
5. Absence of myotonia (clinically or latent detected by needle EMG), except eye lids

Figure 12: Critères diagnostiques d'une paralysie périodique hypokaliémique

1.2.3.2 Génétique

Depuis quelques années le diagnostic moléculaire est possible. Ainsi le diagnostic d'HypoPP est affirmé par une analyse génétique recommandée en première intention lorsqu'il existe une forte suspicion clinique. Un test génétique positif relié à une situation clinique évocatrice est aujourd'hui le **gold standard** du diagnostic (17).

Les études moléculaires ont ainsi permis d'identifier deux gènes principaux associés à la paralysie périodique hypokaliémique :

- **CACNA1S** (voltage-dependent calcium channel alpha-1S subunit gene) situé sur le chromosome 1 code pour la sous-unité α 1S, ou Cav1.1, des canaux calciques de type L (voir explications détaillées plus loin). Les mutations associées à ce gène seraient impliquées dans plus de 80 % des cas d'HypoPP ; on parle alors d'**HypoPP type 1** (19) (33) .
- **SCN4A** (voltage-gated sodium channel alpha-subunit gene) situé sur le chromosome 17 code pour le canal sodium. Les mutations dans ce gène seraient en cause dans 10 à 20 % des cas d'HypoPP ; on parle alors d'**HypoPP type 2** (34).

Les principales différences phénotypiques remarquables entre l'HypoPP type 1 et l'HypoPP type 2 décrites précédemment sont : (18)

- l'âge de début de la maladie plus précoce dans l'HypoPP type 1
- la présence plus fréquente de myalgies dans l'HypoPP type 2
- une possible aggravation de l'HypoPP type 2 par l'acétazolamide

Cependant il n'existe pas de réelle distinction clinique entre l'HypoPP type 1 et l'HypoPP type 2.

Dans environ 20% des cas, d'autres gènes sont probablement en cause mais n'ont actuellement pas été identifiés. Enfin, rappelons qu'il existe des mutations considérées comme de novo et qui ne seraient pas associées à une histoire familiale.

L'émergence des technologies de séquençage de nouvelle génération telle que la technique WES (whole-exome next generation sequencing) représente une alternative et ouvre de nouvelles perspectives pour le diagnostic de ces maladies génétiques. Nous allons nous intéresser particulièrement au gène CACNA1S du fait de sa plus grande fréquence d'atteinte et aussi parce que notre cas étudié est porteur de cette mutation.

Depuis la première identification génétique des mutations responsables d'HypoPP, 18 mutations ont été identifiées, dont 8 dans le gène CACNA1S (35). Parmi les mutations les plus fréquemment rencontrées dans ce gène, on retrouve trois substitutions de nucléotides, entraînant des mutations faux-sens de la sous-unité $\alpha 1S$ (Figure 13) dans le domaine S4 que l'on suppose être sensible au voltage (36). Ces trois mutations : R528H, R1239H et R1239G sont retrouvées chez 90% des familles analysées (7). De telles mutations empêcheraient le couplage excitation/contraction en interférant avec la traduction du signal de dépolarisation aux récepteurs de la ryanodine, mais la nature épisodique de l'atteinte et sa répercussion sur la kaliémie restent encore inexpliquées (35) (37).

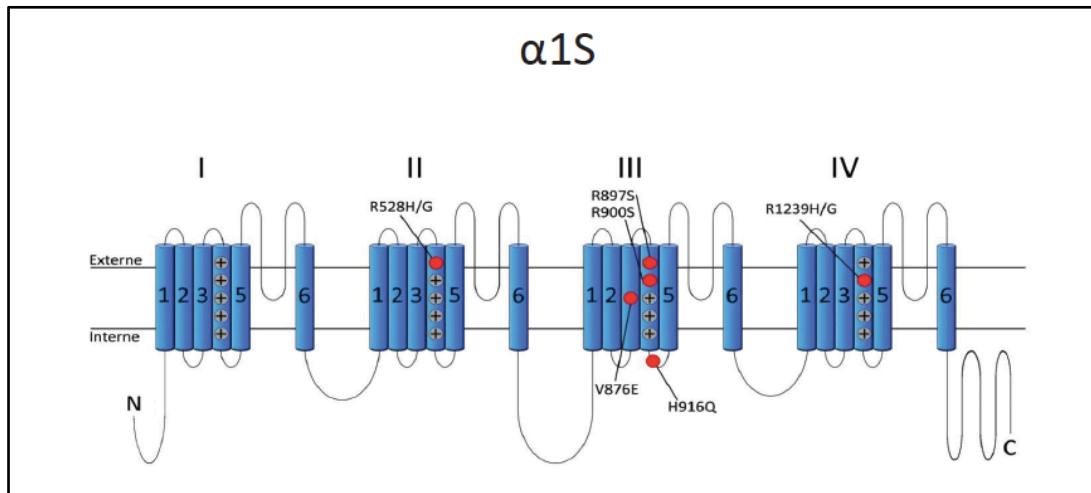


Figure 13: Représentation schématique de la sous-unité $\alpha 1S$ du canal calcique et localisation des principales mutations

Indépendamment du gène impliqué, les mutations dans l'Hypo PP sont toutes localisées dans le segment S4 et consistent toutes en le remplacement d'une arginine, chargée positivement, par un acide aminé neutre (par exemple : glycine) ou par un acide aminé moins positif tel que l'histidine (Domaine II, III ou IV).

Enfin d'autres mutations ont été identifiées dans CACNA1S et en dehors du segment S4 comme par exemple la mutation V876E localisée dans le segment S3 du domaine III (37). Elles sont plus rares et seraient associées à des phénotypes plus graves avec la possibilité de détresse respiratoire aiguë au moment des crises (38).

1.2.3.3 Explorations électrophysiologiques

Comme nous l'avons vu précédemment, la contraction musculaire est provoquée par un faible courant électrique qui parcourt les cellules musculaires. L'électromyogramme (EMG) enregistre ce courant électrique. Il permet de déterminer à quel niveau du muscle, du nerf périphérique ou de la jonction neuromusculaire se situe l'atteinte. Les électrodes servant à enregistrer l'activité électrique du muscle sont placées soit sur la peau au niveau du muscle étudié (pour les muscles superficiels), soit implantées dans le muscle, à l'aide de fines aiguilles, servant d'électrodes. L'activité musculaire est enregistrée au repos, pendant et après la contraction d'un muscle. Dans le cas d'une paralysie périodique, la caractéristique observée à l'EMG

est une diminution de l'amplitude des potentiels d'action suite à un effort répété avec une vitesse de conduction nerveuse conservée.

Ainsi, afin de compléter le diagnostic clinique extrêmement difficile de ces pathologies musculaires, les méthodes d'électrophysiologie se sont adaptées au contexte clinique (39). En effet puisque l'examen clinique ainsi que les examens complémentaires entre les crises sont normaux, un test standardisé basé sur l'EMG a été élaboré permettant d'aider à la reconnaissance d'une paralysie périodique.

Il s'agit du **test de Mc Manis** (40) ou test d'effort long, qui mime les modifications de l'excitabilité musculaire pendant l'effort. Il repose sur l'enregistrement de surface du potentiel d'action musculaire avant et après des contractions volontaires de durée déterminées (5 minutes dans le cas du test de Mac Manis). La démonstration d'une diminution d'amplitude à plus de 40 % dans la demi-heure suivant l'effort permet d'évoquer fortement une paralysie périodique. Cependant bien que ce test soit très spécifique (41), il s'est révélé peu sensible quant à la détermination de l'étiologie puisqu'il peut être positif qu'il s'agisse d'une canalopathie sodique, calcique ou même dans la paralysie périodique thyrotoxique (42).

1.2.3.4 Biopsies musculaires

Enfin des biopsies musculaires pour étude anatomopathologique peuvent être réalisées mais ne sont plus recommandées pour établir le diagnostic depuis l'avènement des études génétiques. Dans certains cas la biopsie peut révéler l'existence de vacuoles de glycogène provenant du réticulum sarcoplasmique ainsi que la présence d'agrégats tubulaires. Plus la maladie est évoluée, plus le nombre de vacuoles est important pouvant aller jusqu'au remaniement graisseux total. Leur quantité varie selon les muscles, et peut augmenter de façon réversible durant les attaques (43). Cependant cet outil diagnostique n'est pas spécifique de la maladie c'est pourquoi il est peu recommandé.

De même dans la forme avec installation d'une myopathie chronique, on observera l'apparition d'une fibrose musculaire associée au remplacement par du tissu graisseux mais ces observations pouvant varier d'un individu à l'autre, l'installation d'une faiblesse musculaire peut résulter d'une combinaison de ces pathologies (18).

1.2.4 Principaux diagnostics différentiels

1.2.4.1 D'une faiblesse musculaire

D'un point de vue clinique, d'autres diagnostics doivent être évoqués devant la survenue d'accès réversibles de faiblesse musculaire mais en général ils s'accompagnent d'autres symptômes qui eux ne sont généralement jamais présents dans l'HypoPP: (18)

- **Syndrome de Guillain-Barré** : trouble de la sensibilité
- **Myasthénie** : association d'un ptosis, diplopie, dysphagie, dysarthrie
- **Poliomyélite** ou d'autres paralysies causées par des virus : existence d'une fièvre les jours précédant le déclenchement d'une crise
- **Myélite transverse** : notion de lombalgies les jours précédents, troubles sensitifs et sphinctériens

1.2.4.2 D'une hypokaliémie

L'hypokaliémie doit d'abord être explorée selon les différentes étiologies. Pour rappel, de façon générale, une hypokaliémie peut s'expliquer par trois phénomènes (en dehors de la prise concomitante de médicaments tels que diurétiques, agonistes bêta-adrénergiques, stéroïdes, théophylline, aminoglycosides) : (44) (45)

- a) **diminution des apports** dû à une malnutrition, une anorexie mentale (jeûne total) ou encore chez le malade en réanimation sans apport parentéral en potassium.

b) majoration des pertes de potassium :

- **par voie digestive** : lors d'épisodes de vomissements et/ou de diarrhées dont les causes peuvent être diverses : gastro-entérite, tumeurs villosités, fistules digestives.
- **par voie rénale** : en effet le rein est très souvent responsable des dyskaliémies, soit directement (anomalie intrinsèque rénale), soit indirectement (anomalie de l'excrétion urinaire du K^+ induite par un processus physiologique ou pathologique extrarénal).

Dans tous les cas, la base de l'exploration des dyskaliémies repose sur le caractère adapté ou non de la réponse rénale évaluée par l'excrétion urinaire de K^+ . Ainsi, face à une hypokaliémie, il est classiquement admis que l'excrétion urinaire de K^+ est dite adaptée si la kaliurèse est inférieure à 30 mmol/24h. Ceci traduit l'origine extrarénale de l'anomalie (30).

c) transfert du potassium vers le compartiment intracellulaire : mécanisme que nous allons détailler dans le paragraphe suivant.

1.2.5 Mécanismes physiopathologiques

Bien que les études soient très actives dans ce domaine, le lien entre la mutation du canal calcique CACNA1S et la survenue de l'hypokaliémie pendant les crises n'est pas encore bien élucidé. De plus, il ne semble pas exister de corrélation étroite entre la profondeur de l'hypokaliémie et la sévérité de l'atteinte musculaire pour des raisons inconnues (46).

Dans l'Hypo PP, il est maintenant prouvé que lors d'une crise de faiblesse musculaire il existe un transfert anormal d'ions K^+ du secteur extracellulaire vers le secteur intracellulaire dû à un défaut des canaux calciques voltage-dépendant type DHP qui deviennent inactifs quand la concentration externe de potassium est basse. L'activité électrique ne peut donc pas être couplée à une libération de calcium depuis le réticulum sarcoplasmique ce qui empêche la contraction musculaire entraînant ainsi une paralysie (12).

Le pool global de potassium est conservé contrairement aux autres causes d'hypokaliémie vues précédemment. Ce mécanisme de transfert du potassium vers le compartiment intracellulaire peut être exacerbé par d'autres facteurs qui peuvent aggraver l'hypokaliémie et donc le tableau clinique en cas d'HypoPP. L'alcalose notamment entrainera une excrétion d'ions hydrogène H^+ en contrepartie d'une entrée de potassium dans la cellule. L'insuline ainsi que les agonistes beta2-adrénergiques stimulent l'activité de la pompe $Na^+K^+ATPase$. De plus, il a été observé que l'hypokaliémie entrainerait une suppression de l'activité des canaux *Kir* (*K⁺ inward rectifying ou rectifieurs entrants*) dont nous avons vu en première partie le rôle essentiel dans les mouvements transmembranaires (12).

Des études électrophysiologiques ont montré que la survenue de crises de paralysie périodique est secondaire à une inexcitabilité de la membrane cellulaire musculaire en lien avec une dépolarisation membranaire anormalement prolongée (18). L'appareil contractile est normal mais les cellules musculaires présentent une dépolarisation membranaire anormalement longue conduisant à une inexcitabilité de la fibre musculaire (8). De plus les attaques de paralysie musculaire surviendraient quand une certaine proportion de fibres musculaires devient électriquement inexcitable (6). Cette dépolarisation qui se produit pendant les crises est qualifiée de paradoxale puisque l'hypokaliémie qui y est associée devrait porter le potentiel de membrane musculaire à des valeurs plus négatives et non pas plus positives comme il est observé. Dans le cas de l'Hypo PP, la diminution de potassium extracellulaire augmente la différence de concentration transmembranaire en potassium et favorise ainsi sa diffusion passive vers le milieu extracellulaire. Par conséquent, le milieu intracellulaire devient moins négatif et le potentiel de repos transmembranaire plus important. La membrane cellulaire est alors hyperpolarisée et la cellule devient moins excitable.

Par ailleurs, les mutations des canaux Ca^{2+} et Na^+ entraînent des changements de propriété des courants calciques et sodiques s'écoulant à travers les canaux. De façon générale, une réduction du courant calcique pourrait rendre compte de la faiblesse musculaire observée pendant les crises d'Hypo PP en considérant que cette réduction de courant témoigne en parallèle d'une diminution de la fonctionnalité du récepteur aux dihydropyridines (DHPR) en tant qu'initiateur du couplage excitation-

contraction. En revanche, dans ces conditions, la faiblesse musculaire devrait être permanente et non survenir sous forme de crises.

Récemment, des recherches menées sur les canaux Na^+ et K^+ voltage-dépendants conduisent à proposer une hypothèse bien plus plausible selon laquelle les mutations dans l'HypoPP type 1 engendreraient l'existence d'un pore accessoire, distinct du pore conducteur des ions Ca^{2+} (sous-unité α), conduisant un courant dépolarisant au potentiel de repos (47). Les études des groupes de Jurka-Rott et de Cannon (48) tendent à le démontrer. Ces deux groupes décrivent en effet un courant de fuite (appelé « courant ω » pour le distinguer du courant normal passant par la sous-unité α) c'est-à-dire une voie de conduction alternative dépolarisante et anormalement exacerbée en cas d'hypokaliémie se développant au potentiel de repos dans les cellules musculaires de patients Hypo PP1 (49) (50) (51).

Enfin bien que les effets physiologiques des facteurs déclencheurs des crises de paralysie ne soient pas encore tous bien compris, il semblerait que l'activation de la pompe $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ soit une des causes principales (29). En effet, l'activité physique, l'adrénaline et l'insuline jouent un rôle activateur de la pompe causant une diminution de la concentration de K^+ extracellulaire favorisant alors les crises.

Ainsi, nous pouvons remarquer qu'il n'existe pas un seul mais plusieurs mécanismes physiopathologiques qui peuvent certainement s'associer et contribuer ainsi à la survenue d'une paralysie périodique. Ces différents mécanismes physiopathologiques font actuellement encore l'objet de plusieurs recherches.

1.2.6 Traitements

Nous venons de voir que tous les mécanismes moléculaires ne sont pas encore élucidés dans cette pathologie dont la rareté ne permet souvent pas d'avoir le recul nécessaire pour déterminer la prise en charge optimale des patients atteints.

D'abord, le traitement curatif des accès de paralysie repose sur la normalisation de la kaliémie. Il est actuellement admis que le chlorure de potassium est le mieux absorbé, c'est pourquoi il est préférentiellement utilisé dans la prise en charge d'une attaque de paralysie. De plus, le chlorure de potassium corrige mieux l'alcalose (souvent associée à l'hypokaliémie) que le gluconate de potassium qui est par ailleurs déconseillé du fait de l'effet aggravant potentiel de l'apport de sucre (17).

Aujourd'hui le seul traitement disponible en France pour traiter une crise de paralysie est l'administration de chlorure de potassium par voie orale (Diffu-K® gélules à libération prolongée à 600mg, soit 8mEq de potassium ou Kaléorid® comprimés enrobés dosés à 600mg et 1000mg). Par exemple, l'absorption de 5 à 12 gélules de Diffu-K® par 24h peut enrayer l'accès (posologies moyennes variant de 3 à 9g par jour) (20). Cependant, le Diffu-K® comme le Kaleorid® constituent un traitement possible pour les crises peu sévères (parésie). Pour les crises plus invalidantes, la préférence va aux ampoules de chlorure de potassium dosées à 10% normalement destinées à un usage intraveineux mais qu'il est possible de boire (Annexe 1).

Il est important de souligner que la résolution de l'épisode de faiblesse musculaire et la normalisation des concentrations sériques de potassium ne sont pas parallèles. En effet la concentration sérique de potassium tend à se normaliser avant la résolution de l'épisode de faiblesse musculaire.

Enfin, en cas de persistance des signes ou s'il existe des éléments de gravité, l'apport de potassium se fera par voie intraveineuse au cours d'une hospitalisation en réanimation sous contrôle électrocardiographique. Le débit de chlorure de potassium ne doit pas dépasser 10mmol/h du fait du risque de rebond avec hyperkaliémie et de nécrose des veines. Le chlorure de potassium doit plutôt être perfusé dans du sérum salé, les sérums glucosés étant à proscrire absolument. La perfusion est arrêtée dès que la kaliémie est normalisée même si la paralysie persiste (20) (Annexe 1).

Une fiche de régulation SAMU a été créée par le centre de référence afin d'informer au mieux les professionnels de santé pouvant se retrouver confrontés à de tels cas (52).

1.2.7 Mesures préventives et recommandations

Du fait de la très faible prévalence de la paralysie périodique, peu d'études sont disponibles pour élaborer des recommandations de prise en charge. Celles-ci sont principalement basées sur les revues de la littérature et sur l'expérience des cliniciens mais aussi sur des cas rapportés de patients.

La première mesure à prendre afin d'éviter la survenue d'une crise, sera bien évidemment d'éviter les principaux facteurs déclenchants qui sont pour rappel, l'immobilité prolongée, le repos après un effort intense ou inhabituel, les repas riches en hydrates de carbone et/ou en sel, le stress, les émotions, les syndromes infectieux, les variations hormonales (grossesse, cycle menstruel), la consommation d'alcool ou encore les corticoïdes.

Il conviendra donc de conseiller un régime pauvre en sodium (2 à 3g/24h) et en hydrates de carbone (50 à 60g/24h), tout en évitant la pratique d'exercices physiques soutenus et surtout leur arrêt brutal.

Des traitements préventifs peuvent être utilisés afin de réduire la fréquence et l'intensité des crises. Parmi les principaux nous pouvons citer les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique comme le dichlorphénamide (Keveyis®) ou l'acétazolamide (Diamox®) dont les mécanismes ne sont pas encore bien élucidés (53). Certains ont avancé l'hypothèse qu'ils favoriseraient l'excrétion urinaire de bicarbonate provoquant une acidose systémique qui permettrait de réduire la susceptibilité aux paralysies. D'autres ont proposé qu'ils favoriseraient l'ouverture de canaux potassiques calcium-dépendant permettant d'améliorer les symptômes en espaçant les crises et en diminuant leur intensité (54). L'acétazolamide est cependant à utiliser avec prudence en cas de mutation du canal sodium car il aggraverait les crises dans certains cas.

Des diurétiques épargneurs de potassium tels que la spironolactone, le triamtérène ou l'amiloride peuvent également être utilisés en traitement de fond afin de prévenir la survenue de crises en cas d'intolérance ou d'inefficacité des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (21). Cependant en cas de traitement par spironolactone, sa longue demi-vie impose une surveillance étroite de la kaliémie en raison du risque d'hyperkaliémie pouvant conduire à des arythmies cardiaques. De plus, il peut

entraîner des effets secondaires de type anti-androgéniques chez les hommes (impuissance, gynécomastie).

Dans certains cas, un traitement au long cours par du chlorure de potassium par voie orale peut être proposé à titre préventif (en plus du traitement curatif des crises décrit précédemment) à des doses qui varient au cas par cas pouvant aller de trois gélules de Diffu-K ® par 24h à plus de dix par exemple.

Enfin, il est également possible d'associer une supplémentation orale de potassium à un diurétique épargneur de potassium avec une surveillance rapprochée de la kaliémie (18) (55).

Une attention particulière doit être portée en cas d'anesthésie lors d'une intervention chirurgicale. En effet il existe un risque augmenté de paralysie avant ou au décours d'une anesthésie générale. Afin d'éviter la survenue potentielle d'un épisode de faiblesse généralisée au réveil d'une anesthésie, des précautions particulières doivent être entreprises tout au long de la durée de l'anesthésie selon des recommandations bien établies (Annexe 2). Il faudra ainsi s'assurer que le taux sanguin de potassium, l'équilibre acido-basique et la température corporelle restent constants en per et post opératoire. De même il faudra éviter l'utilisation de produits anesthésiques volatiles et du suxaméthonium ainsi que celle des agents dépolarisant la membrane musculaire (20) (56). De plus les patients atteints d'Hypo PP seraient plus à risque d'hyperthermie maligne.

Par ailleurs, les anesthésies locales pour extraction dentaire par exemple ne posent pas de problèmes particuliers.

Enfin, le problème se pose également lors d'un accouchement où il faudra bien sûr éviter les apports en glucides et apporter du potassium. L'anesthésie péridurale sera à privilégier car elle minimise l'hyperventilation due à la souffrance ainsi que la production de catécholamines secondaire au stress, tous deux facteurs déclenchants. L'utilisation d'instruments sera encouragée afin d'éviter des efforts d'expulsion trop longs (57).

1.2.8 État de la recherche actuelle sur les canalopathies

Les études cliniques et la recherche pour de nouveaux traitements sont à ce jour très spécialisées dans le cadre de ces maladies qui sont considérées comme rares voire orphelines. Cependant la recherche dans les canalopathies musculaires est à la fois fondamentale, pour mieux comprendre ces maladies (fonctionnement des canaux ioniques, mutations génétiques, mécanismes de chaque canalopathie), préclinique (expérimentation de traitements potentiels sur des modèles biologiques) et clinique, afin de faire progresser les connaissances sur l'histoire naturelle de la maladie, d'améliorer son diagnostic et d'essayer de nouveaux traitements (58).

En France, une équipe INSERM, l'unité U1127, dirigée par Bertrand Fontaine et soutenue par l'AFM-Téléthon, travaille spécifiquement sur ces maladies. Elle anime un réseau spécialisé sur les canalopathies musculaires, RESOCANAUX, et travaille en collaboration, sur des sujets précis, avec le Muscle Society Group, qui réunit des experts du Canada, des États-Unis, de la Grande Bretagne, des Pays-Bas, de l'Italie et de la France (58). Actuellement, RESOCANAUX propose une étude clinique, le projet RaDiCo-PP, pour déterminer la faisabilité, l'acceptabilité et l'utilité d'une application mobile permettant la collecte de données en temps réel afin d'évaluer l'impact médico-économique et social des accès paralytiques. L'application mobile, en cours de mise au point, sera testée en France.

L'essai international HYP-HOP, un essai de phase III, randomisé, contrôlé, en double aveugle, réalisé de 2007 à 2013 a évalué les effets du dichlorphénamide à long terme. Il a comporté 2 études réalisées en parallèle chez 44 patients atteints de paralysie périodique hypokaliémique d'un côté et 21 de paralysie périodique hyperkaliémique de l'autre. Dans la paralysie périodique hypokaliémique, ce médicament s'est montré efficace pour réduire la fréquence des accès paralytiques. Il a été bien toléré et a amélioré la qualité de vie des personnes atteintes. En revanche, il n'a pas été efficace dans la paralysie périodique hyperkaliémique. (59)

Au Royaume-Uni, un essai en cours depuis 2017 chez 12 participants évalue le bumétanide, un agent bloquant le canal chlore, dans la paralysie périodique hypokaliémique. (58)

Enfin dans le cadre du deuxième Plan National Maladies Rares 2011-2016, une filière de santé maladies rares neuromusculaires, FILNEMUS, a été créée permettant de coordonner et de favoriser les échanges entre les acteurs participant au diagnostic, à la prise en charge et à la recherche dans les maladies neuromusculaires (centres de références et centres de compétences, laboratoires de diagnostic, équipes de recherche, associations de personnes concernées...) (60).

1.3 L'hypertension artérielle

1.3.1 Généralités

L'hypertension artérielle (HTA) est la maladie cardiovasculaire la plus fréquente, et constitue même la première pathologie chronique en France (61). On estime qu'un adulte sur trois est touché. Son incidence augmente avec l'âge : elle concernerait ainsi moins de 10% des 18-34 ans contre plus de 65% après 65 ans (62). Ces chiffres permettent de bien comprendre l'ampleur de l'enjeu de santé publique que représente la maladie, son diagnostic et son traitement.

« L'hypertension artérielle (HTA) est définie de manière consensuelle comme une pression artérielle systolique (PAS) \geq 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) \geq 90 mm Hg mesurées au cabinet médical, et confirmées (au minimum par 2 mesures par consultation, au cours de 3 consultations successives, sur une période de 3 à 6 mois) » (63).

On classe habituellement l'HTA en 3 stades :

- HTA stade 1 : PAS > 140-159 et/ou PAD > 90-99 mmHg ;
- HTA stade 2 : PAS > 160 et/ou PAD > 100 mmHg ;
- HTA sévère ou stade 3 : PAS > 180 et/ou PAD > 110 mmHg.

Le médecin généraliste doit mesurer régulièrement la pression artérielle de ses patients selon les techniques de la HAS (Figure 14) afin de dépister précocement l'apparition d'une HTA et surveiller l'évolution des chiffres tensionnels chez un patient hypertendu.

Technique de mesure de la PA

- Utiliser de préférence un appareil au bras, électronique et validé²
- Effectuer au minimum 2 mesures avec un brassard adapté à la circonférence du bras, le cas échéant
- Mesurer la PA la première fois aux deux bras³ (considérer le bras où la mesure est la plus haute) et mesurer la fréquence cardiaque (FC)
- Effectuer les mesures chez un patient en position assise ou allongée, au repos durant au moins 3 à 5 min, dans le calme et sans parler
- Lors de la mesure initiale et au cours du suivi : il faut rechercher une hypotension orthostatique⁴ après 1 et 3 min au moins en position debout

Figure 14: Mesure de la pression artérielle selon les recommandations HAS

Pour confirmer le diagnostic d'HTA, il est recommandé de mesurer la PA en dehors du cabinet médical au domicile du patient par automesure tensionnelle ou par mesure ambulatoire de la PA. La constatation d'une HTA en consultation associée à une PA normale en dehors du cabinet médical (PA diurne moyenne < 135/85mmHg) est appelée « HTA blouse blanche » et ne requiert habituellement pas de traitement médicamenteux mais une surveillance annuelle (64).

La relation entre la pression artérielle, les événements cardiovasculaires et rénaux ainsi que la mortalité est continue (65). Des examens complémentaires recommandés dans le cadre du bilan initial vont ainsi permettre d'identifier les facteurs de risque (FDR) (Figure 15), une atteinte des organes cibles (AOC) et/ou une maladie cardio-vasculaire et rénale associée afin d'estimer le niveau de risque cardio-vasculaire (RCV) du patient et ne pas méconnaître une HTA secondaire.

Les principaux examens recommandés en première intention sont les suivants (selon la HAS) :

- créatininémie et estimation du DFG (débit de filtration glomérulaire)
- bandelette réactive urinaire (protéinurie, hématurie) et quantification si positivité
- kaliémie (sans garrot)
- prélèvements à jeun : glycémie, cholestérol total et HDL-cholestérol, triglycérides, calcul du LDL-cholestérol (formule de Friedewald)
- ECG de repos

FACTEURS DE RISQUE UTILISÉS POUR ESTIMER LE RCV GLOBAL	
■	Âge (> 50 ans chez l'homme et > 60 ans chez la femme)
■	Tabagisme (tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans)
■	Antécédents familiaux d'accident cardio-vasculaire précoce
▶	infarctus du myocarde ou mort subite, avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du 1 ^{er} degré de sexe masculin
▶	infarctus du myocarde ou mort subite, avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1 ^{er} degré de sexe féminin
▶	AVC précoce (< 45 ans)
■	Diabète (diabète traité ou non traité)
■	Dyslipidémie
▶	LDL-cholestérol \geq 1,60 g/l (4,1 mmol/l)
▶	HDL-cholestérol \leq 0,40 g/l (1 mmol/l) quel que soit le sexe

Figure 15: Principaux facteurs de risques cardio-vasculaires

L'évaluation et la quantification du risque cardiovasculaire global sont importants chez les patients hypertendus afin de déterminer l'éventuelle indication à un traitement antiagrégant plaquettaire (ou par statine) permettant de diminuer ce risque.

Depuis 2003, le système SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) estime le risque à 10 ans d'un évènement cardiovasculaire fatal selon plusieurs critères (Figure 16). Il permet une évaluation standardisée des facteurs de risques cardiovasculaires et d'identifier les patients à haut risque ou à très haut risque cardiovasculaire (65).

Very high risk	<p>People with any of the following:</p> <p>Documented CVD, either clinical or unequivocal on imaging.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Clinical CVD includes acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, coronary or other arterial revascularization, stroke, TIA, aortic aneurysm, and PAD ● Unequivocal documented CVD on imaging includes significant plaque (i.e. $\geq 50\%$ stenosis) on angiography or ultrasound; it does not include increase in carotid intima-media thickness ● Diabetes mellitus with target organ damage, e.g. proteinuria or a with a major risk factor such as grade 3 hypertension or hypercholesterolaemia ● Severe CKD (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) ● A calculated 10 year SCORE of $\geq 10\%$
High risk	<p>People with any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Marked elevation of a single risk factor, particularly cholesterol > 8 mmol/L (> 310 mg/dL), e.g. familial hypercholesterolaemia or grade 3 hypertension (BP $\geq 180/110$ mmHg) ● Most other people with diabetes mellitus (except some young people with type 1 diabetes mellitus and without major risk factors, who may be at moderate-risk) <p>Hypertensive LVH</p> <p>Moderate CKD eGFR 30-59 mL/min/1.73 m²</p> <p>A calculated 10 year SCORE of 5-10%</p>
Moderate risk	<p>People with:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● A calculated 10 year SCORE of ≥ 1 to $< 5\%$ ● Grade 2 hypertension ● Many middle-aged people belong to this category
Low risk	<p>People with:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● A calculated 10 year SCORE of $< 1\%$

BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CVD = cardiovascular disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; LVH = left ventricular hypertrophy; TIA = transient ischaemic attack; PAD = peripheral artery disease; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation.

©ESC/ESH 2018

Figure 16: Système SCORE

Pour rappel les principales complications auxquelles sont exposées les personnes hypertendues sont :

- l'accident vasculaire cérébral (AVC)
- la cardiopathie ischémique (angor, infarctus du myocarde)
- l'artériopathie des membres inférieurs
- l'insuffisance rénale chronique
- la rétinopathie
- une maladie neurodégénérative (Alzheimer et maladies apparentées)

Dans l'immense majorité des cas, l'hypertension artérielle est dite essentielle, parce qu'aucune cause connue ne peut expliquer son apparition. Cependant, cette HTA est souvent accompagnée d'autres facteurs pouvant l'aggraver tels que l'alcool, la consommation de réglisse, certains médicaments (66) (corticoïdes, antidépresseurs, AINS, anti-VEGF), une utilisation prolongée de vasoconstricteurs nasaux, la contraception oestrogénique, les toxiques (par exemple cannabis), un SAHOS (syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil), ou encore une consommation de sel élevée, le surpoids, l'obésité, la sédentarité.

1.3.2 L'hypertension artérielle secondaire

Dans près de 10% des cas, l'HTA peut être secondaire c'est-à-dire en lien avec une étiologie identifiable et dont la correction passe directement par le traitement de la cause. Il convient de rechercher une HTA secondaire en présence d'un ou plusieurs facteurs suivants : si l'évaluation initiale a fourni une orientation étiologique, si l'HTA concerne un patient jeune (< 30 ans), si elle est associée à une hypokaliémie, si elle est sévère d'emblée (>180/110mmHg) ou si l'HTA s'aggrave rapidement ou s'avère résistante à un traitement bien conduit, contenant une trithérapie dont au moins un diurétique thiazidique (67).

Les principales causes d'HTA secondaire sont les suivantes : (65)

- Toxiques ou médicaments (alcool, corticoïdes, antidépresseurs, AINS, anti-VEGF, oestrogènes, etc) (66)
- Pathologies rénales (insuffisance ou polykystose rénale, sténose de l'artère rénale...),
- Pathologies endocriniennes (phéochromocytome, syndrome de Cushing, Hyperaldostéronisme primaire (HAP), acromégalie, dysthyroïdie),
- Pathologie vasculaire (coarctation de l'aorte).

Enfin dans de très rares cas, l'HTA peut être associées à des anomalies génétiques (65) (Figure 17).

Condition	Phenotype	Mechanism and effect
Liddle syndrome	Hypokalaemia, metabolic alkalosis, low PRA or PRC, low PAC	Increased renal tubular ENaC activity: responds to treatment with amiloride
Apparent mineralocorticoid excess	Hypokalaemia, metabolic alkalosis, low PRA or PRC, low PAC	Decreased 11 β -dehydrogenase isoenzyme 2
Gordon syndrome	Hyperkalaemia, metabolic acidosis, low PRA or PRC, low PAC	Overactivity of sodium chloride co-transporter
Geller syndrome	Pregnancy-exacerbated hypertension, low PRA or PRC, low PAC	Agonist effect of progesterone on the mineralocorticoid receptor
Glucocorticoid remediable hypertension	Hypokalaemia, metabolic alkalosis, low PRC or PRA, and increased PAC	Chimeric CYP11 β 1 to CYP11 β 2 gene: response to treatment with glucocorticoids

ENaC = epithelial sodium channel; PAC = plasma aldosterone concentration; PRA = plasma renin activity; PRC = plasma renin concentration.

Figure 17: Rares causes génétiques d'HTA

1.3.3 Focus : L'hyperaldostéronisme

L'hyperaldostéronisme est l'étiologie endocrinienne la plus commune d'HTA secondaire (68). En effet, selon les études, la prévalence de l'hyperaldostéronisme primaire (HAP) chez les hypertendus varie de 6 à 18% (69) (70). Cette prévalence est plus élevée dans chacune des conditions qui justifient de rechercher systématiquement un HAP (une seule condition est suffisante): HTA sévère (tension artérielle systolique [TAS] > 180mmHg ou tension artérielle diastolique [TAD] > 110 mmHg), HTA résistante (TAS > 140mmHg ou TAD > 90mmHg malgré trithérapie comprenant un thiazidique), HTA associée à une hypokaliémie (spontanée ou associée à une prise de diurétiques), HTA associée à un retentissement

disproportionné sur les organes cibles (cardiovasculaires et rénal) et devant un incidentalome surrénalien avec HTA ou hypokaliémie. (71)

Pour rappel, trois stéroïdes se lient avec une affinité plus ou moins forte au récepteur minéralocorticoïde du tube contourné distal au niveau rénal : l'aldostérone (minéralocorticoïde physiologique), le cortisol et la désoxycorticostérone (DOC). Cette liaison induit la translocation du complexe hormone-récepteur dans le noyau. Le récepteur minéralocorticoïde ainsi activé stimule la transcription des gènes codant pour la Na⁺ K⁺ ATPase et le canal épithélial sodique, avec pour résultat une réabsorption tubulaire de sodium (Na⁺) et une excrétion de potassium (K⁺). La rétention sodée induit une HTA et inhibe la sécrétion de rénine (72).

L'hyperaldostéronisme primaire se définit par la **triade HTA, hypokaliémie et rénine basse**. Il est lié à une production excessive et autonome (c'est-à-dire non stimulée par le système rénine angiotensine) d'aldostérone par le cortex surrénalien due à une hyperplasie bilatérale des surrénales, à un adénome sécrétant de l'aldostérone ou à un carcinome (73). L'adénome de Conn est la forme généralement curable la plus courante. Il s'agit d'une tumeur bénigne ne dépassant pas 20 mm de diamètre et sécrétant exclusivement de l'aldostérone (74). Ainsi une telle sécrétion inappropriée d'aldostérone entraîne une HTA et augmente l'excrétion urinaire de potassium conduisant à une hypokaliémie en cas de sécrétion prolongée et importante. De plus, la rétention sodée est associée à une diminution de la rénine plasmatique, la dissociation aldostérone (élevée) et rénine (basse) permettant de faire le diagnostic de cette pathologie (75).

Ainsi le diagnostic d'HAP repose sur le **rapport aldostérone/rénine (RAR)** mesuré en conditions standardisées. Ce rapport a été choisi car il présente une sensibilité meilleure et une variabilité moindre que les autres mesures (kaliémie, aldostéronémie, aldostéronurie) (76). Le calcul du RAR est fait à partir de la mesure de l'aldostérone plasmatique (AP) et la mesure de la rénine : soit en activité (ARP), soit en mesure directe (RD).

Les conditions de dosage de l'aldostérone et de la rénine sont strictes afin de pouvoir interpréter le RAR. Certains médicaments doivent être interrompus avant les dosages tels que les diurétiques thiazidiques, les diurétiques de l'anse, les IEC et sartans, les bêtabloquants, et les AINS. Par ailleurs, le patient doit avoir un régime normosodé et l'hypokaliémie doit être contrôlée au moment des dosages afin d'éviter que respectivement la rénine ne soit stimulée par une hypovolémie relative et que l'aldostérone plasmatique ne soit freinée par l'hypokaliémie (puissant stimulus négatif direct de sa sécrétion) (77) (78).

La signature biologique de l'HAP est donc une **aldostérone plasmatique élevée en présence d'une rénine basse** (activité rénine plasmatique ou concentration plasmatique de rénine active), **avec élévation du RAR**. L'expression du seuil diagnostique (SD) dépend des unités de mesure.

Lorsque le RAR est supérieur au SD et l'aldostérone supérieure à 550 pmol/L (> 200 pg/mL) à deux reprises, le diagnostic est affirmé. Si l'aldostérone est inférieure à 240 pmol/L (< 90 pg/mL) ou le RAR inférieur au SD, le diagnostic est rejeté. Chez les patients qui ne sont pas dans l'une de ces deux situations, une étape diagnostique supplémentaire est nécessaire, sous la forme d'un test dynamique de confirmation (le test de freination de l'aldostérone par charge sodée intraveineuse étant recommandé en première intention ou le test de stimulation de la rénine par administration de captopril en cas de contre-indication par une fonction cardiaque trop altérée) (77).

Le diagnostic de l'hyperaldostéronisme primaire est primordial car cette pathologie est associée à une augmentation du risque de survenue d'évènements cardiovasculaires, notamment infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque et fibrillation auriculaire, qui sont indépendants du niveau de pression artérielle, mais plutôt à mettre en relation avec des effets délétères de l'aldostérone sur le cœur et les vaisseaux. En effet, l'hyperaldostéronisme chronique est responsable d'une atteinte directe du système cardiovasculaire (fibrose) via la fixation de l'aldostérone sur les récepteurs minéralocorticoïdes de l'endothélium vasculaire et du myocarde. (79)

Le diagnostic différentiel biologique de l'hyperaldostéronisme primaire est l'hyperaldostéronisme secondaire. Dans ce cas l'aldostérone peut être normale ou élevée mais il existe une hypersécrétion de rénine. L'hyperaldostéronisme secondaire est en général causé par la diminution du débit sanguin rénal rencontré principalement en cas de maladie obstructive de l'artère rénale (athérome, sténose), de vasoconstriction rénale ou de troubles œdémateux (insuffisance cardiaque, cirrhose avec ascite, syndrome néphrotique). Cette réduction du flux sanguin rénal stimule le système rénine-angiotensine, ce qui augmente la sécrétion d'aldostérone (80).

Les symptômes cliniques sont similaires à l'HAP et le traitement est celui de la cause. La Figure 18 résume les principales caractéristiques pour le diagnostic différentiel entre les formes primaires et secondaires.

Signes cliniques	Hyperaldostéronisme primaire		Hyperaldostéronisme secondaire	
	Adénome	Hyperplasie	HTA rénovasculaire ou accélérée	Troubles œdémateux
Pression artérielle	↑↑	↑	↑↑↑↑	N ou ↑
Œdème	Rare	Rare	Rare	Présent
Sodium sérique	N ou ↑	N ou ↑	N ou ↓	N ou ↓
Potassium sérique	↓	N ou ↓	↓	N ou ↓
Activité rénine plasmatique*	↓↓	↓↓	↑↑	↑
Aldostérone	↑	↑	↑↑	↑
*Lorsqu'ils sont corrigés en fonction de l'âge; les patients âgés ont une activité rénine plasmatique diminuée.				
↑↑↑↑= très fortement augmentée; ↑↑= très augmentée; ↑= augmentée; ↓↓= fortement diminuée; ↓= diminuée; N = normale.				

Figure 18: Diagnostic différentiel des hyperaldostéronismes

Enfin, le traitement d'un HAP dépend évidemment de l'étiologie. Un adénome surrénalien sécrétant de l'aldostérone est le plus souvent traité chirurgicalement (81). L'hyperplasie bilatérale des surrénales est traité médicalement par la spironolactone ou des médicaments apparentés (amiloride, éplérénone) qui peuvent normaliser la pression artérielle et corriger l'hypokaliémie (82).

1.3.4 Principaux traitements de l'hypertension

La prise en charge d'un patient hypertendu nécessite une information et un temps éducatif qui se font au mieux dans le cadre d'une consultation dédiée permettant d'informer le patient des risques liés à l'HTA, des bénéfices démontrés du traitement anti hypertenseur et de fixer les objectifs de traitement afin d'établir un plan de soins. Il est recommandé que des mesures hygiéno-diététiques soient initiées dès cette consultation. En fonction du profil du patient, de la sévérité de son HTA, de ses préférences et de son adhésion à ces mesures, le délai de mise en route du traitement médicamenteux sera adapté pour atteindre l'objectif d'une PA contrôlée à 6 mois (83).

Les principales mesures hygiéno-diététiques permettant une réduction significative de la pression artérielle sont : (63)

- la restriction en sel (<5g/jour),
- la consommation d'alcool modérée (moins de 3 verres de vin ou équivalent par jour chez l'homme et 2 verres de vin ou équivalent par jour chez la femme),
- un régime alimentaire équilibré avec consommation de fruits et légumes et des acides gras insaturés,
- la réduction du poids en cas de surcharge pondérale (afin de maintenir l'IMC (indice de masse corporelle) en dessous de 25 kg/m², ou à défaut, afin d'obtenir une baisse de 10 % du poids initial
- la pratique d'une activité physique régulière adaptée au patient
- la suppression du tabac (essentielle pour réduire la morbi-mortalité).

Cinq classes d'antihypertenseurs sont recommandées selon la HAS en première intention dans l'HTA essentielle non compliquée :

- les diurétiques thiazidiques,
- les bêtabloquants,
- les inhibiteurs calciques
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC),
- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2).

Le seuil nécessitant de débuter un traitement pharmacologique a été ramené à 140/90mmHg, quelles que soient les comorbidités. L'instauration de traitements médicamenteux va aussi dépendre du grade de la pression artérielle et des risques cardiovasculaires présents ou non (Figure 19).

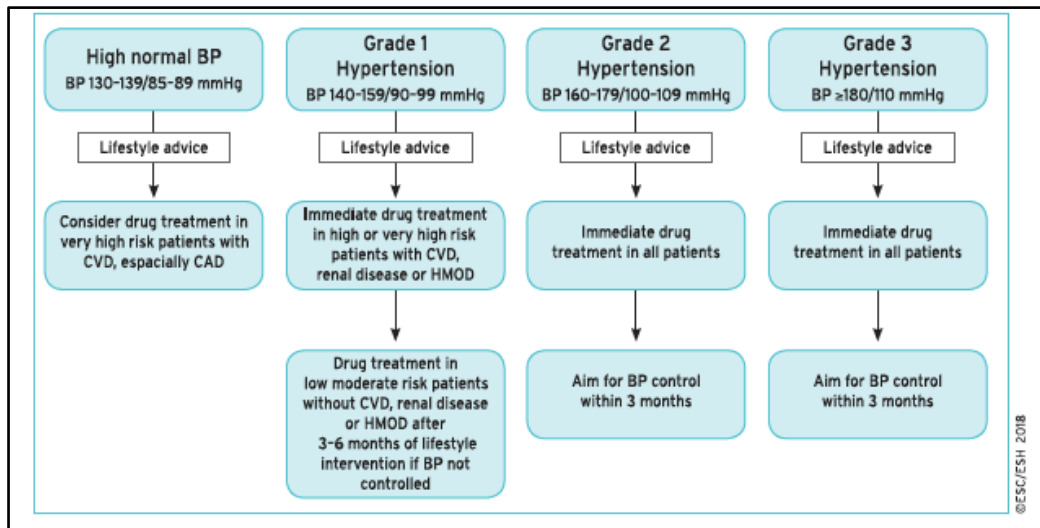


Figure 19: Instauration d'un traitement médicamenteux selon les différents grades d'HTA

Une monothérapie peut suffire à contrôler la PA lorsque l'HTA est de découverte récente et les chiffres de la PA sont peu élevés. Cependant, la plupart des HTA nécessitent sur le long terme une pluri-thérapie. Il est recommandé d'évaluer le contrôle tensionnel tous les mois jusqu'à obtention de l'objectif tensionnel.

En pratique, à 1 mois, si l'objectif tensionnel n'est pas atteint avec une monothérapie (inefficacité, efficacité insuffisante ou mauvaise tolérance), il est préférable de passer à une bithérapie, car elle améliore l'efficacité et réduit le risque d'effet indésirable, plutôt que de changer de monothérapie ou d'augmenter sa posologie. Cette bithérapie comportera de façon préférentielle l'association de deux des trois classes suivantes : bloqueur du système rénine-angiotensine (IEC ou ARA2), inhibiteur calcique, diurétique thiazidique (64).

Si l'objectif tensionnel n'est toujours pas atteint, on peut recourir à une trithérapie, qui comportera idéalement l'association d'un IEC ou ARA2, d'un inhibiteur calcique et d'un diurétique thiazidique, sauf indication préférentielle d'une autre classe thérapeutique et/ou mauvaise tolérance.

Dans tous les cas, il est recommandé d'évaluer régulièrement l'adhésion aux mesures hygiéno-diététiques et au traitement médicamenteux. L'adhésion est favorisée par l'utilisation d'associations fixes.

D'autres classes de médicaments antihypertenseurs peuvent être utilisées uniquement si cette stratégie de traitement ne permet pas de contrôler la pression artérielle (autres diurétiques, bêtabloquants, alphabloquants) (65).

Enfin, en cas d'HTA résistante et après avoir éliminé une HTA secondaire, chez les patients de moins de 80 ans, un quatrième médicament antihypertenseur peut être ajouté (64).

2 Cas clinique d'une hypoPP familiale associée à une HTA

2.1 Présentation du cas

Il s'agit d'une jeune femme de 26 ans sans antécédent particulier excepté une scoliose qui présente une paralysie périodique familiale hypokaliémique avec une confirmation diagnostique par test génétique. Sa première crise paralytique inaugurale s'est déclenchée vers l'âge de 12-13 ans sous forme d'une tétraplégie au réveil. Ensuite, des crises paralytiques de grande intensité sont survenues, de fréquence variable mais au moins une mensuelle, accompagnées de crises hebdomadaires moins sévères ayant moins d'impact sur les activités de la vie quotidienne. C'est à partir de l'âge de 20 ans que les crises ont commencé à s'accélérer et s'intensifier avec parfois des tétraparésies constatées la plupart du temps au réveil (suite à l'immobilité prolongée) ou au décours d'un effort inhabituel. Les facteurs déclenchants principaux ont bien été identifiés et sont principalement le repos prolongé après un effort, le cycle menstruel, le froid et le stress.

Comme dans la plupart des cas, le diagnostic s'est établi principalement sur les faits cliniques associés à des taux de potassium sanguin anormalement bas au moment des crises, ainsi que sur l'existence d'une histoire familiale.

L'analyse génétique a montré un résultat positif pour la mutation c.3715C>G dans le gène CACNA1S pour le cas exposé (Annexe 3) concordant ainsi avec la présentation clinique.

La patiente avait d'abord été vue en consultation spécialisée de neurologie au CHU de Caen puis a été rapidement orientée vers des spécialistes au centre de référence des canalopathies musculaires situé à la Pitié Salpêtrière à Paris dans le service du Pr Fontaine. Elle a été vue en consultation par un des médecins du service, le Dr Vicart, qui a évoqué très fortement le diagnostic d'HypoPP d'après la description des symptômes (et confirmé par la suite par l'analyse génétique) et prescrit des recommandations thérapeutiques. En effet, afin de limiter la survenue de crises de paralysie, un traitement de fond a été instauré avec des gélules de chlorure de potassium (DiffuK®) à raison de 5 gélules 3 fois par jour. En cas de crise, il lui a été conseillé l'administration par voie orale d'ampoules de chlorure de potassium à raison

de deux à trois ampoules de 1gramme de chlorure de potassium par prise à renouveler au bout de 4h en cas d'inefficacité.

Afin de compléter le diagnostic, un électromyogramme a été pratiqué au centre de référence et réalisé selon un protocole spécifique aux canalopathies musculaires. Les résultats sont concordants puisqu'il a retrouvé un décrétement de plus de 70% au cours du repos après un test d'effort long comme ce que l'on observe chez les individus atteints d'HypoPP.

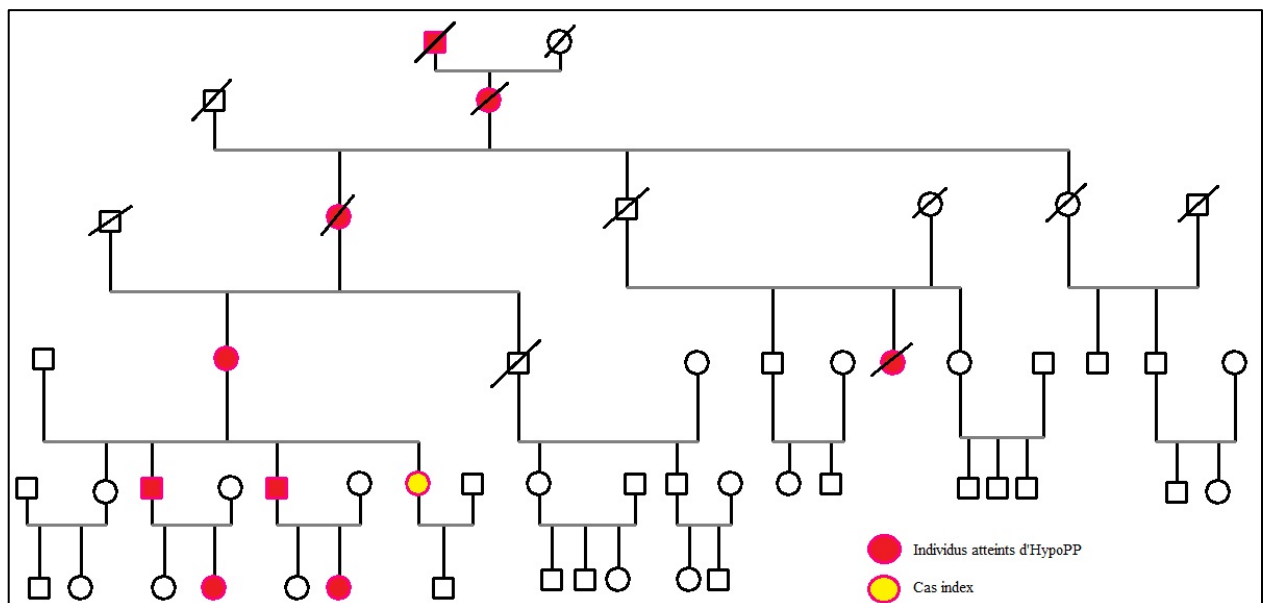
Le diagnostic était aisé chez cette jeune patiente d'autant qu'il existe une histoire familiale assez riche avec l'atteinte de sa mère et de ses deux frères sur une fratrie de quatre enfants, seule l'ainée est indemne (Figure 20). En effet, l'histoire de paralysie périodique familiale hypokaliémique pour notre cas index remonte, aussi loin que l'on puisse malgré la limitation des ressources généalogiques, à un arrière-arrière-grand-père maternel du cas index. Ensuite l'arrière-grand-mère maternelle, la grand-mère maternelle, la mère du cas étudié puis sur une fratrie de quatre enfants, trois sur quatre sont atteints. L'ainée des quatre enfants, une fille, est indemne de la maladie de même que ses enfants. La recherche génétique n'a pas été faite mais ni elle ni ses enfants n'ont développé de symptômes de la pathologie.

La mère du cas étudié n'a aujourd'hui plus aucun symptôme de la maladie, ceux-ci ayant totalement régressé à la ménopause (soit à l'âge d'environ 47 ans) concordant alors avec la suppression de certains facteurs déclenchants tels que le cycle menstruel, le stress lié à l'activité professionnelle puisqu'elle a arrêté de travailler en même temps.

Le premier frère du cas a développé une forme plus sévère de la maladie en lien avec le développement d'une myopathie vacuolaire (confirmé par biopsie musculaire). Il présente une faiblesse musculaire permanente aggravée par des crises sévères de tétraplégie flasque nécessitant régulièrement l'intervention d'un tiers pour administration par voie orale d'ampoules de chlorure de potassium rapidement assimilables.

Le second présente une forme classique de la maladie avec l'apparition de crises de tétraplégie flasque plus ou moins intenses et survenant à la suite de facteurs déclenchants bien identifiés (stress, alcool, effort physique) associée à une force musculaire normale entre les crises. Étant actuellement tous les deux âgés de plus de 40ans, l'évolution de la maladie chez eux tend à suivre l'évolution naturelle de la pathologie avec une globale diminution du nombre de crises avec l'avancée en âge mais une persistance d'une faiblesse musculaire permanente pour le premier frère.

Chacune respectivement de leur fille cadette est également atteinte de la maladie avec un âge de découverte plus précoce vers 6-7ans versus 11-12ans pour notre cas index. Le diagnostic génétique a également été confirmé pour chacune d'entre elles.



Pour rappel, la paralysie périodique familiale hypokaliémique est une maladie génétique de transmission autosomique dominante. Les personnes atteintes sont hétérozygotes c'est-à-dire portent un seul exemplaire anormal du gène responsable de la maladie. Une personne porteuse de cette anomalie génétique a donc un risque sur deux de la transmettre à chaque enfant.

2.2 Découverte de l'HTA et bilan initial

L'HTA chez notre cas index fut découverte de façon fortuite vers l'âge de 26ans lors d'une visite de routine à la médecine du travail. Les premiers chiffres étaient de l'ordre de 150mmHg de systolique et 90-100mmHg de diastolique. Il n'existe aucun antécédent d'HTA dans la famille ni même chez les individus atteints d'HypoPP. La patiente a d'abord été explorée en ambulatoire par un cardiologue, afin de confirmer l'HTA. Deux holters tensionnels ont été réalisés permettant de conclure à une hypertension artérielle systolique et diastolique modérée avec des chiffres nocturnes élevés sur les deux holters.

Un holter rythmique, réalisé dans le cadre des accès d'hypokaliémie, n'a pas détecté d'anomalies particulières en dehors de quelques extrasystoles.

Également dans le cadre du bilan, une échographie cardiaque a été réalisée retrouvant un prolapsus mitral asymptomatique sans autre anomalie par ailleurs. Il a été décidé d'instaurer en traitement initial un inhibiteur calcique tel que du vérapamil en bithérapie associé à de la prazosine devant l'insuffisance de correction des chiffres en monothérapie. Ces molécules ont été initialement choisies afin d'avoir le moins d'interférences possibles sur le système rénine-angiotensine et de pouvoir poursuivre les explorations à la recherche d'une HTA secondaire (compte tenu de l'âge de survenue).

La patiente a ensuite été adressée en endocrinologie pour bilan d'HTA du sujet jeune. Au décours de la consultation spécialisée en endocrinologie, un premier bilan biologique sanguin et urinaire a été réalisé au laboratoire de ville :

- Cortisol : 162 ng/mL (N : 62-194 ng/mL);
- Aldostéronémie : 221pg/mL (N : 75-361 pg/mL);
- Rénine : 33 ng/L (N : 4,4 – 46,1ng/L);
- IGF1: 200 ng/mL (N : 118-294 ng/mL);
- TSH : 1,43 mUI/L (N : 0,30-5,6 mUI/L) ; T4 : 0,92 ng/dL (0,61-1,12 ng/dL) ;
- Créatininémie : 48 µmol/L (N : 49-90µmol/L); DFG : 144,35mL/mn/1,73
- Natrémie : 139 mEq/L (N : 136-145mEq/L) ;
- Kaliémie : 4,0 mEq/L (N : 3,5- 5,1 mEq/L) ;
- Chlorémie : 103mEq/L (N : 98-107 mEq/L) ;
- LDL : 0,94g/L (N: <1,60g/L) / HDL : 0,67g/L (N: >0,55g/L)

- Triglycérides: 0,52g/L (N: < 1,49g/L)
- Cholestérol total: 1,80 g/L (N: <2,01g/L)
- Hémoglobine glyquée : 5,2% (N :<7%)
- Glycémie à jeun : 0,86g/L (N : 0,7- 1,05 g/L)
- Cortisol libre urinaire : 27µg/24h (N : <50)
- Dérivés méthoxylés urinaires :
 - Normétanéphrines : 0,17mg/24h (N : 0,07-0,38mg/24h)
 - Métanéphrines : 0,05mg/24h (N : 0,04-0,20mg/24h)
 - pour une créatininurie à 0,88g/24h (normale)

2.3 Exploration de l'hyperaldostéronisme

Devant l'absence d'anomalie lors de ce premier bilan biologique, une hospitalisation programmée durant 3 jours a été planifiée afin de réaliser un bilan étiologique plus complet de cette hypertension artérielle.

2.3.1 Recherche d'HTA secondaire

Au cours de l'hospitalisation programmée, les tensions artérielles dans le service étaient autour de 120 à 146mmHg pour la systolique et 88 à 100mmHg pour la diastolique. Le poids était stable à 47kg pour 1m62 soit un IMC à 17,9kg/m².

Le traitement habituel de la patiente était :

- DiffuK® 600mg : 8 gélules matin, midi, soir et 8 gélules dans la nuit en cas de crises
- Chlorure de potassium en ampoules : une ampoule à boire en cas de crise de paralysie à renouveler au bout de 4heures si besoin en plus du Diffuk®
- Contraception oestroprogestative par Ludéal® (arrêtée volontairement un mois avant l'hospitalisation)

Il n'existait pas de Triade de Ménard, pas de signe évoquant un syndrome de Cushing (pas de Buffalo neck, pas de vergetures, visage fin, pas d'amyotrophie des membres). L'auscultation cardiopulmonaire était sans particularité de même que l'examen abdominal.

Le bilan biologique d'entrée était sans particularité :

- NFS normale,
- Bilan hépatique normal,
- Calcémie normale,
- Hémoglobine glyquée à 5,2%,
- CRP<3mg/L,
- Bilan lipidique : triglycérides à 0,39g/L ; Cholestérol à 1,80g/L ; LDL à 0,88g/L et HDL à 0,85g/L.
- Kaliémie : 4,7mmol/l, natrémie 138mmol/L ; créatininémie : 52µmol/L
- protéinurie négative (<0,05g/L)

Un cycle du cortisol et de l'ACTH a été réalisé et s'est avéré normal :

Temps (heures)	Cortisol (µg/L) (Normes : 70-250)	ACTH (pg/mL) (Normes :10-80)
8h00	214	15,2
12h00	94	12,7
16h00	57	12,4
20h00	70	13,5
0h00	172	25,9
04h00	22	10,8

NB : il existe une erreur sur le prélèvement de 0h00 (probable inversion de tube)

Tableau 1: Résultats du cycle du cortisol et ACTH

Étaient également normaux les dosages suivants :

- Testostérone 0,4 ng/mL (N: 0,2-0,8 ng/mL)
- SDHA à 2198 ng/L (N : 700- 3500 ng/L)
- Delta4 androstènedione à 3 µg/L (N : 0,7 à 3 µg/L)
- TSH 2,39 mUI/L (N : 0,30-5,6 mUI/L)

L'exploration de l'axe minéralocorticoïde était cependant anormal :

- Aldostéronémie à 4040pmol/L (N : 100-750 pmol/L) ;
- Rénine à 21,8 ng/L (N : 10-65 ng/L) ; RAR 185 (N<64)
- Aldostéronurie 311nmol/ recueil de 24h, créatininurie 1,3g/jour

Devant ce profil hormonal évocateur d'hyperaldostéronisme primaire (dissociation aldostérone/rénine), un test basé sur la mesure de la freination d'aldostérone au cours d'une expansion volémique par charge sodée a été réalisé. En effet, une charge sodée induit une hypervolémie qui freine physiologiquement la sécrétion d'aldostérone par l'intermédiaire du système rénine-angiotensine.

Le protocole était le suivant :

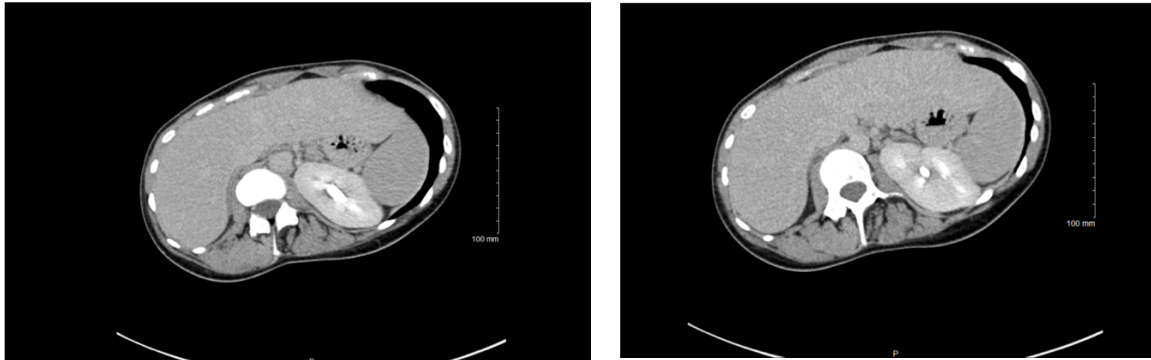
- Patiente en position couchée depuis une heure.
- Perfusion intraveineuse de 1 Litre de sérum salé 9‰ sur 4 heures
- Prélèvement d'aldostérone et rénine à T0 et T4heures avec mesures horaires de la PA et fréquence cardiaque.

Ce test de charge sodée a montré une bonne freination de l'aldostérone en réponse à la surcharge volémique, montrant la persistance d'une régulation de la sécrétion d'aldostérone par la rénine.

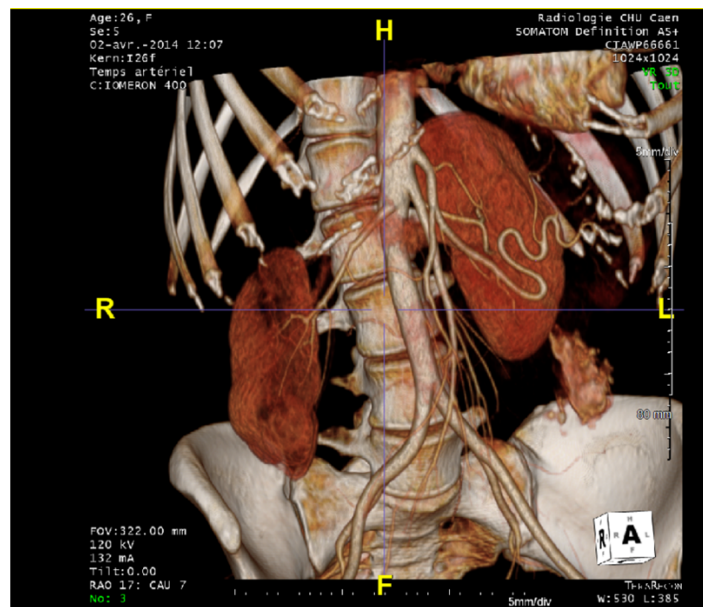
Temps (heure)	Aldostérone (pmol/L)	Rénine (ng/L)
0	538	11,6
4	114	8,4

Tableau 2: Résultats du test de charge sodée

Des explorations d'imagerie morphologique et/ou fonctionnelle ont également été réalisées (Figure 21). L'échodoppler des artères rénales ainsi qu'un scanner des surrénales n'ont pas retrouvé d'argument direct ou indirect pour une sténose hémodynamiquement significative des artères rénales (pas d'argument pour une dysplasie fibromusculaire) ni pour un adénome surrénalien.



Coupes axiales



Reconstruction 3D

Figure 21: Images du scanner des artères surrénales et des surrénales

A ce stade, le bilan d'HTA secondaire ne montrait rien d'anormal mis à part un hyperaldostéronisme primaire atypique du fait (i) du niveau très élevé de l'aldostérone plasmatique (> 4000 pmol/L) et (ii) du caractère freinable de cet hyperaldostéronisme après charge sodée. Ce tableau atypique a conduit à soulever l'hypothèse d'un hyperaldostéronisme induit par les fluctuations importantes de kaliémie chez cette patiente atteinte d'HypoPP familiale.

2.3.2 Recherche du lien entre hyperaldostéronisme et kaliémie fluctuante

Afin d'étayer l'hypothèse du lien entre kaliémie et aldostérone chez cette patiente, il a été décidé dans un premier temps d'effectuer en ville des dosages répétés deux fois par jour de rénine et d'aldostérone associés à la kaliémie durant cinq jours (

Tableau 3).

Temps	Kaliémie (mmol/)	Aldostérone (pmol/l)	Rénine(ng/L)	RAR
25/04 matin	4,5	717	40	17,9
25/04 soir	4,6	2062	17,4	118
26/04 matin	4,3	2908	19,5	149
26/04 soir	3,6	215	21,2	10
27/04 matin	4,2	1606	33,4	48
27/04 soir	3,4	338	24,9	13,5
28/04 matin	4	2408	22	109
28/04 soir	3,6	1073	26,5	40
29/04 matin	3,4	566	20,8	27,2
29/04 soir	4,2	3099	24,2	128

Tableau 3: Résultats du bilan fait en externe

Nous avons cherché des liens statistiques (Spearman) entre ces différents paramètres et mis en évidence une corrélation positive entre la kaliémie et l'aldostérone ($r=0,691$; $p<0,05$) d'une part, et entre la kaliémie et le RAR ($r=0,682$; $p<0,05$) (Figure 22).

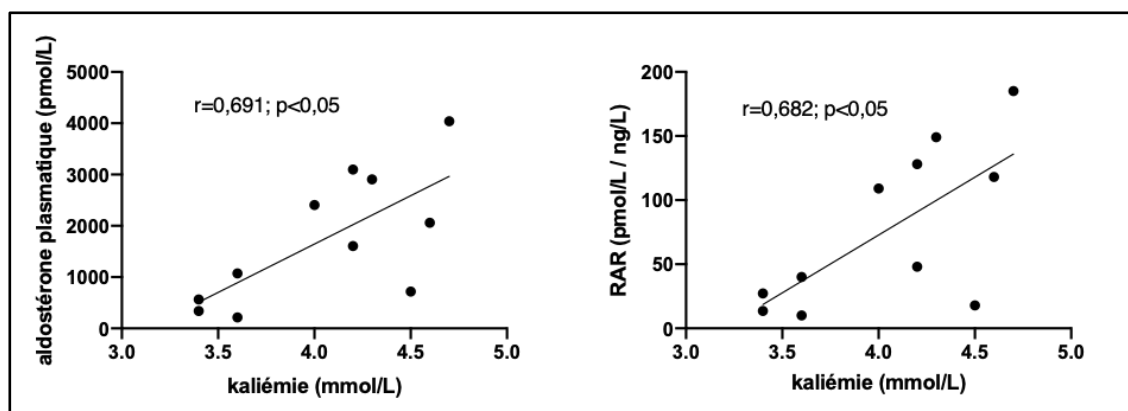


Figure 22: Corrélation de Spearman entre la kaliémie et l'aldostérone (graphe de gauche) et entre la kaliémie et le RAR (graphe de droite)

Ces premiers résultats montraient clairement une corrélation entre la kaliémie et la sécrétion d'aldostérone, indépendamment de la sécrétion de rénine qui n'était corrélée ni à la kaliémie ni à l'aldostéronémie. Il faut cependant souligner que ces résultats ont été obtenus en ambulatoire, alors que la patiente consommait quotidiennement une grande quantité de chlorure de potassium par voie orale (environ 30 gélules de DiffuK par jour soit 18grammes).

Au vu de ces résultats, avec l'accord de la patiente, il a été décidé d'organiser une nouvelle hospitalisation courte durant 24heures afin d'essayer de mieux comprendre l'origine de cet hyperaldostéronisme semblant intermittent et associé aux variations importantes de la kaliémie ou des apports potassiques massifs. Ainsi, en l'absence de tout apport de potassium pendant l'hospitalisation, nous avons réalisé un suivi clinique et biologique rapproché toutes les 2heures sur 24heures : pression artérielle, éventuelle apparition de symptômes de faiblesse musculaire et dosages biologiques (kaliémie, kalicytie, rénine et aldostérone).

A l'arrivée dans le service, l'examen clinique a été renouvelé comme lors de la première hospitalisation et demeurait normal. Notamment, l'examen neurologique ne montrait pas de déficit sensitivomoteur, les réflexes osteo-tendineux étaient tous présents et le réflexe cutané plantaire en flexion bilatérale. L'examen des paires crâniennes était normal, il n'y avait pas non plus de syndrome cérébelleux ni vestibulaire.

A son arrivée, il a été remis une feuille (Annexe 4) à la patiente sur laquelle elle pouvait décrire la survenue de symptômes de faiblesse musculaire avec l'heure précise d'apparition, la durée, ainsi que la quantité de potassium absorbée (la consigne était cependant d'éviter de prendre du potassium pendant l'exploration, sauf en cas de faiblesse musculaire trop importante).

Ainsi, du fait de l'absence volontaire de supplémentation orale en potassium, nous avons pu observer le déclenchement de plusieurs épisodes de faiblesse musculaire des membres inférieurs mais sans crise paralytique complète ainsi que d'une faiblesse des muscles du cou survenant en soirée et le matin au réveil (après une immobilité prolongée). A noter que la patiente avait dû prendre du DiffuK® dans la nuit précédant son hospitalisation à raison de 8 gélules afin d'enrayer une crise de paralysie importante des quatre membres. Il n'a pas été repris de potassium par la suite durant les 24 heures d'hospitalisation. Les crises de faiblesses musculaires ayant été partielles, elles ont été spontanément régressives en quelques heures sans prise de potassium supplémentaire ni modification de son régime alimentaire.

L'ensemble des résultats est regroupé en Annexe 5.

L'évolution des principaux paramètres d'intérêt au cours de cette exploration hospitalière est représentée Figure 23.

A l'arrivée la patiente présentait une hypertension grade I (142/97mmHg), qui disparaît ensuite pour réapparaître en fin de test (140/96mmHg), et ce de manière concomitante à un pic d'aldostéronémie. Cependant, la recherche de corrélation entre l'aldostéronémie plasmatique et la pression artérielle s'est révélée négative.

Il faut souligner que la patiente n'a pas pris de potassium pendant toute la durée de l'exploration, contrairement à ce que pourrait laisser penser l'évolution du gradient trans-tubulaire (GTTK) du potassium qui remonte le matin du deuxième jour.

Ainsi la remontée de la kaliémie au cours de la matinée du deuxième jour est tout à fait spontanée et inexplicée.

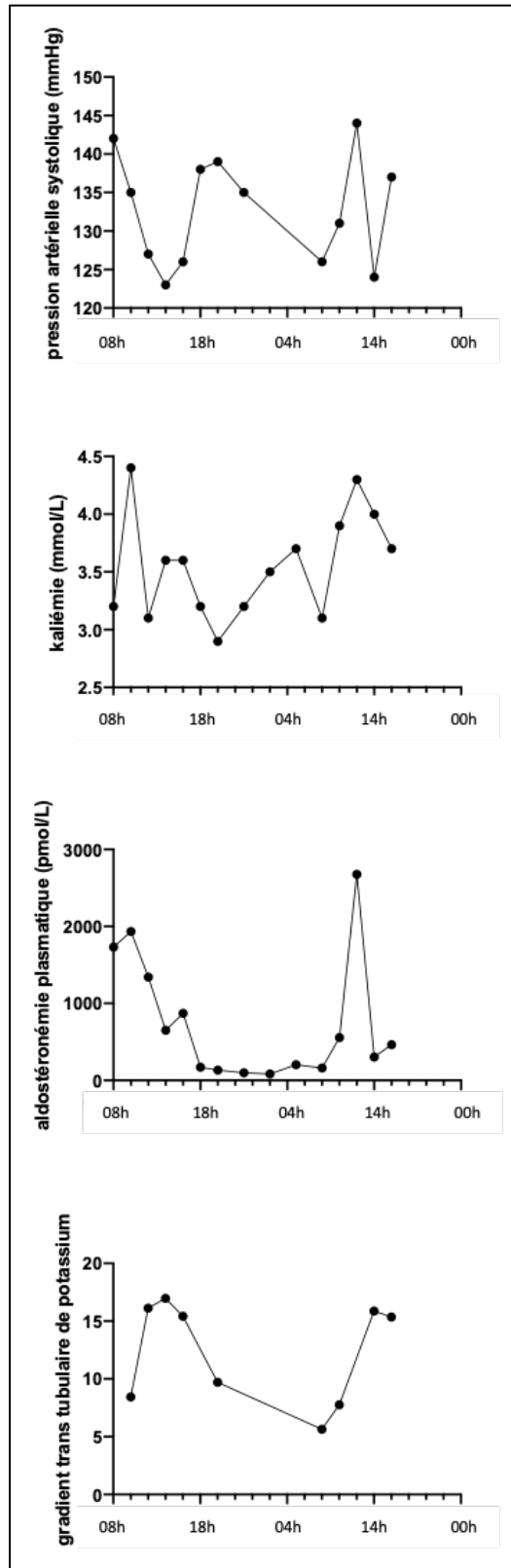


Figure 23: Évolution des principaux paramètres d'intérêt au cours de l'exploration hospitalière

En prenant les données de cette hospitalisation, couplées avec celles obtenues en ambulatoire, la corrélation positive entre l'aldostéronémie et la kaliémie se renforce, faisant évoquer un mécanisme direct de la kaliémie sur la sécrétion d'aldostérone (Figure 24).

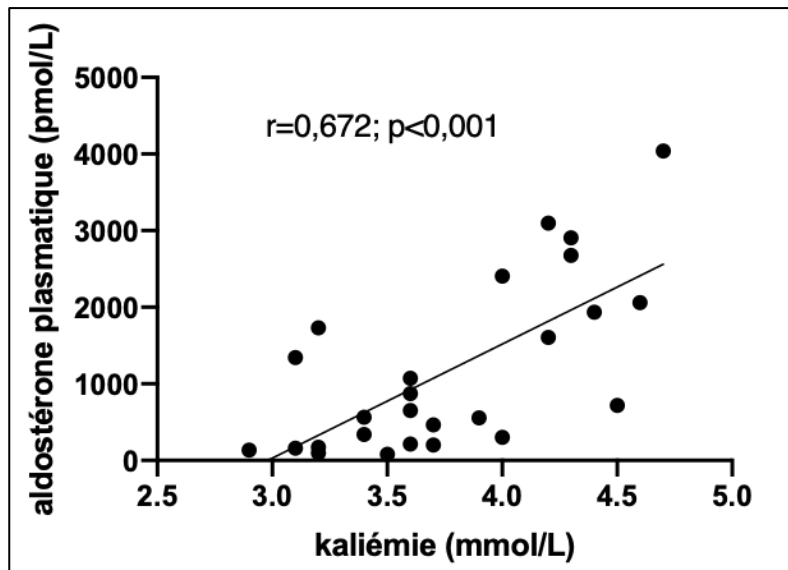


Figure 24: Corrélation positive entre la kaliémie et l'aldostérone plasmatique sur l'ensemble des données ambulatoires et d'hospitalisation

La surveillance par holter rythmique réalisée pendant la durée de l'hospitalisation n'a pas mis en évidence de troubles du rythme ventriculaire à type de torsades de pointes ou de trouble de la conduction ventriculaire ni de modification significative de l'intervalle QT, à aucun moment de l'enregistrement, même lorsque la kaliémie était la plus basse.

Au terme de cette exploration nous avons conclu que l'hypertension artérielle était probablement secondaire aux variations et notamment aux pics d'hyperaldostéronisme, eux même en lien avec les variations importantes de la kaliémie. Nous avons mis en route un traitement par spironolactone 25mg dans un premier temps (avec une augmentation progressive de la posologie jusqu'à 75mg) permettant à la fois de faire baisser la pression artérielle et de réduire les besoins potassiques quotidiens.

2.3.3 Recherche d'hyperaldostéronisme chez les autres membres atteints de la famille

Compte tenu du mécanisme atypique évoqué pour expliquer l'hyperaldostéronisme chez cette patiente, nous avons réalisé des dosages de rénine et d'aldostérone chez d'autres membres de la famille atteints de paralysie périodique et consommant également de grandes quantités de potassium au quotidien. Les trois sujets apparentés au premier degré qui ont été explorés ne présentaient pas d'hyperaldostéronisme franc ni d'anomalie du rapport aldostérone/rénine (RAR). Leur aldostéronurie des 24 heures était également normale (tableau 4). Il faut cependant noter que les prélèvements ont été réalisés chez ces apparentés en l'absence de crise de paralysie et à un moment où le ionogramme sanguin était normal (notamment la kaliémie). De plus, il est important de rappeler qu'aucun de ces individus n'est actuellement hypertendu. Notre cas étudié est donc le seul à présenter ce profil atypique d'HTA associée à un hyperaldostéronisme intermittent probablement secondaire aux variations kaliémiques.

Membre de la famille testé	Ionogramme sanguin (en mEq/L) (Na : 136-146) (K : 3,5-5,1)	Aldostéronémie debout (en pmol/L) (N : 186-930)	Rénine plasmatique (en mUI/L) (N : 5-72)	RAR (valeur seuil : 71)	Aldostéronurie (en µg/24h) (N : 1,5-25)
Mère	Na : 140 K : 3,8	291	7,38	39,4	2,1
Frère 1	Na : 143 K : 5,21	524	18,90	27,72	22,3
Frère 2	Na 139 K : 4,0	658	32,22	20,39	7,7

Tableau 4: Résultats des dosages de Rénine - Aldostérone chez les autres membres de la famille atteints

3 Hypothèses mécanistiques

Nous sommes dans une situation très particulière d'une découverte fortuite d'HTA dans un contexte de paralysie périodique hypokaliémique familiale chez un sujet jeune (moins de 30ans). Notre exploration approfondie a été motivée par le jeune âge de la patiente, le fait qu'il n'existe pas d'autre étiologie compatible avec le développement de cette HTA et qu'elle présentait un hyperaldostéronisme primaire atypique avec des valeurs d'aldostérone parfois très élevées (> 4000), freinable au test de charge sodée et sans image scannographique surrénalienne retrouvée. Pour rappel, cette exploration nous a permis de conclure que l'HTA était probablement secondaire aux variations et notamment aux pics d'hyperaldostéronisme, eux même en lien avec les variations importantes de la kaliémie.

Afin d'introduire notre discussion à propos de cet hyperaldostéronisme très atypique, nous allons d'abord rappeler les principales caractéristiques et étiologies d'un HAP représentées par l'adénome de Conn et l'hyperplasie bilatérale des surrénales. Puis nous parlerons des rares causes génétiques ainsi que des effets du potassium sur les surrénales et enfin rappeler brièvement les principaux diagnostics différentiels de l'HAP et ouvrir la discussion sur d'autres hypothèses possibles.

3.1 L'hyperaldostéronisme primaire

Le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire (HAP) comme nous l'avons vu précédemment repose sur le dosage biologique de l'aldostérone et de la rénine plasmatique ainsi que du ratio aldostérone/rénine (RAR). Ce dosage peut être réalisé en situation statique ou après un test dynamique de sensibilisation.

Une composante essentielle de la performance d'un test résidera dans le choix des méthodes de dosage de l'aldostérone et de la rénine et des seuils de positivité. Le test idéal devrait répondre simultanément à plusieurs caractéristiques : être performant (valeur prédictive positive et négative élevées), reproductible, sans danger lors de sa réalisation et de coût faible. Aucun test dynamique ne remplit toutes ces conditions.

Les données de la littérature ont montré que c'est le rapport aldostérone/rénine (RAR) qui reste le paramètre présentant la meilleure sensibilité (68% à 94%) pour le dépistage de l'HAP par rapport aux autres valeurs biologiques (kaliémie, aldostéronémie, aldostéronurie) (77). Sa valeur prédictive négative est même parfois proche de 100 % pour le diagnostic d'adénome de Conn. La sensibilité reste néanmoins variable d'une étude à l'autre, compte tenu de valeurs seuil du RAR différentes d'une étude à l'autre, des méthodes de dosage, des conditions de prélèvements. Celles-ci sont ainsi très standardisées : le matin, plus de 2 heures après le lever, en position assise depuis 5 à 15 minutes, en régime normosodé, en normokaliémie et sans traitement interférant significativement avec le système rénine angiotensine. (77) Le tableau 5 regroupe les principaux facteurs susceptibles d'interférer pour l'interprétation du RAR.

RAR	Faux-positifs	Faux-négatifs
Traitement	<p>Bêta-bloquant</p> <p>Alpha-méthyl dopa</p> <p>Clonidine</p> <p>AINS</p> <p>Inhibiteur de la rénine si rénine mesurée en ARP</p> <p>Oestroprogestatifs si dosage rénine en RD</p> <p>Oestroprogestatifs si progestatif = Drospirénone</p>	<p>IEC</p> <p>ARA-II</p> <p>Diurétiques (thiazidiques, de l'anse, antagonistes MR)</p> <p>Inhibiteur Recapture de la Sérotonine</p> <p>Inhibiteur de la rénine si rénine mesurée en RD</p>
Situations cliniques	<p>Apport sodé excessif</p> <p>Vieillessement</p> <p>Insuffisance rénale</p> <p>Phase lutéale cycle menstruel</p> <p>Diabète ancien (dysautonomie)</p> <p>Origine ethnique (Afrique)</p>	<p>Hypokaliémie</p> <p>Restriction sodée</p> <p>Grossesse</p> <p>Sténose artère rénale</p> <p>HTA maligne</p>

Tableau 5: Étiologies principales des risques de faux-positifs et faux-négatifs du RAR

De plus, il existe une grande variabilité du seuil diagnostique, probablement lié à la diversité des techniques de dosage de ces hormones. Il est extrêmement important de vérifier les unités ainsi que le dosage utilisé, notamment pour la rénine. En effet, deux dosages existent : le dosage de la rénine active ou directe (RA ou RD) qui est désormais le plus pratiqué en France (dosage standardisé, rapide et moins coûteux) et le dosage de l'activité rénine plasmatique (ARP).

Le RAR est donc exprimé en tenant compte du système d'unités utilisé pour les valeurs d'aldostérone plasmatique AP, d'ARP ou de RD (

Tableau 6).

Pour la valeur de RD il doit également être tenu compte du facteur de conversion entre pg et mUI. Le RAR sera alors considéré comme en faveur d'un HAP s'il est supérieur à un seuil dont la valeur dépend de la technique de mesure de la rénine et du système d'unité utilisé (76).

Rénine mesurée en RD exprimée en mUI/L	- 64 (aldostérone plasm. en pmol/l et rénine directe en mUI/L) - 23 (aldostérone plasm. en pg/ml et rénine directe en mUI/L)
Rénine mesurée en RD, exprimée en pg/ml, facteur de conversion 1pg/ml=C mUI/L	- 64xC (aldostérone plasm. en pmol/l et rénine directe en pg/ml) - 23xC (aldostérone plasm. en pg/ml et rénine directe en pg/ml)
Rénine mesurée en ARP	- 300 (aldostérone plasm. en pg/ml et ARP en ng/ml/h) - 830 (aldostérone plasm. en pmol/L et ARP en ng/ml/h) - 25 (aldostérone plasm. en pg/ml et ARP pmol/l/mn) - 70 (aldostérone plasm. en pmol/l et ARP en pmol/l/mn)

Tableau 6: Différentes valeurs de seuils diagnostiques en fonction de l'unité utilisée

Le RAR est un test sensible mais peu spécifique, amenant à des diagnostics par excès. Une confirmation est donc nécessaire. C'est pourquoi la recommandation européenne de la SFE/SFHTA/AFCE préconise un test de freinage (charge sodée orale ou intraveineuse, administration de captopril ou fludrocortisone), les HAP «vrais» étant considérés comme non freinables (77). Classiquement, les tests de freinage

peuvent parfois freiner efficacement l'hyperaldostéronisme des HAP par hyperplasie des surrénales alors que cela est beaucoup plus rare en cas d'adénome de Conn.

Cependant, les tests de freinage ne permettent pas de différencier formellement ces deux étiologies.

Dans le cas étudié pour ce travail, suite à la découverte de chiffres d'aldostérone élevés avec RAR augmenté, nous avons donc réalisé un test de charge sodée qui a mis en évidence un bon freinage de la sécrétion d'aldostérone. Cette situation discordante entre un RAR très élevé et un bon freinage nous a interrogé, l'hyperaldostéronisme primaire freinable étant rare et pouvant suggérer une hyperplasie bilatérale des surrénales (cf paragraphe sur les étiologies de l'hyperaldostéronisme primaire ci-dessous).

3.2 Diagnostics différentiels

Chez les patients hypertendus et hypokaliémiques, compte tenu de sa prévalence décrite précédemment l'HAP est à évoquer en premier lieu. Néanmoins cette situation est à distinguer des états d'hyperaldostéronisme secondaire et de pseudohyperaldostéronisme (84) (85).

L'hyperaldostéronisme secondaire résulte d'une diminution du débit sanguin rénal, qui stimule le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), ce qui augmente la sécrétion d'aldostérone. Les causes de réduction du flux sanguin rénal comprennent les maladies obstructives de l'artère rénale (athérome, sténose) et les troubles œdémateux (insuffisance cardiaque, cirrhose avec ascite, syndrome néphrotique). Contrairement à ce qui se produit dans l'hyperaldostéronisme primaire, l'activité rénine plasmatique est élevée. Ainsi, les hyperaldostéronismes secondaires ont comme profil : un taux élevé de rénine et d'aldostérone avec HTA (tumeurs à rénine, HTA maligne, sténose artérielle rénale) ou sans (syndrome néphrotique, cirrhose hépatique, insuffisance cardiaque) et ne s'accompagnent habituellement pas d'hypokaliémie (30).

Les états de pseudohyperaldostéronisme sont ordinairement de reconnaissance aisée en cas de syndrome de Cushing ou lors de la prise de corticoïdes. On peut les observer aussi en cas de tumeur bénigne ou maligne (surrénalienne ou de l'ovaire) productrice de désoxycorticostérone ou de corticostérone, de bloc enzymatique

portant sur la 11- β -hydroxylase ou la 17- α -hydroxylase responsable d'hyperplasie congénitale des surrénales, enfin dans les états de résistance aux glucocorticoïdes (84) (86).

Dans le cas de notre patiente, aucun argument tangibles ne permettait d'évoquer ces diagnostics différentiels.

3.3 Étiologies de l'hyperaldostéronisme primaire

3.3.1 L'adénome de Conn

Le syndrome de Conn représente 75% des causes d'HAP (87). Il associe un adénome généralement unilatéral d'une surrénale à une HTA permanente et constitue la deuxième cause d'HTA chirurgicalement curable après la sténose de l'artère rénale (87). L'adénome de Conn (maladie décrite initialement par Jérôme Conn aux États-Unis en 1954) est une tumeur bénigne de la surrénale responsable d'une sécrétion unilatérale d'aldostérone. Il s'agit généralement d'adénome de petite taille, en règle moins de 30 mm, souvent de 5 à 20 mm dont le diagnostic est la plupart du temps facilité par le scanner (86).

La distinction entre adénome de Conn et hyperplasie des surrénales (HS) n'est pas aisée et repose habituellement sur l'imagerie. Au cours d'un hyperaldostéronisme confirmé, il est admis qu'un nodule de plus de 10 mm, voire 6 mm s'il est nettement individualisé, est en faveur d'un adénome de Conn (88).

L'échographie est inadaptée car son seuil de détection est de l'ordre du centimètre ; et l'échogénicité des surrénales est voisine de celle des tissus voisins.

Le scanner des surrénales ou tomodensitométrie (TDM) en coupes fines millimétriques représente l'examen de choix recommandé par la SFE/SFHTA/AFCE, et permet de détecter des formations nodulaires de 0,2 cm. Celles-ci déforment la convexité physiologique de la surrénale et peuvent être unique ou multiples. Le TDM est pratiqué d'abord sans, puis avec injection de produit de contraste iodé. Sa sensibilité et spécificité ont été rapportées d'après plusieurs études à respectivement 78% et 75% (75) (89). Le TDM est d'une grande utilité pour exclure un corticosurréalome, généralement de grand volume et de structure hétérogène.

Ses limites tiennent d'une part à la caractérisation possible d'« incidentalome » (masse surrénalienne de découverte fortuite lors d'un examen d'imagerie réalisé pour une indication sans rapport avec une pathologie surrénalienne) présent chez environ 4% de la population adulte, sans relation avec l'hypersécrétion hormonale, d'autre part dans son incapacité d'affirmer la présence des formations adénomateuses de très petites dimensions (84).

L'imagerie en résonance magnétique nucléaire (IRM) a des performances assez similaires au scanner pour explorer les surrénales. L'expérience acquise dans l'exploration des incidentalomes est cependant moins importante et, pour des raisons de pratique et de coût, cet examen est actuellement moins souvent préconisé que le scanner (90).

Quand le scanner n'est pas démonstratif, la scintigraphie à l'iodocholestérol marqué par l'iode 131 peut être discutée. Une fixation unilatérale caractérise l'adénome de Conn, alors qu'une image symétrique (fixation ou extinction) oriente vers l'hyperplasie bilatérale des surrénales. Elle est effectuée sous freinage par la dexaméthasone pour inhiber la production d'ACTH et de ce fait la sécrétion de la zone fasciculée et de la zone réticulée des surrénales. Cependant la sensibilité de l'examen peut être altérée en cas de surcharge pondérale et la résolution spatiale de la gamma-caméra ne permet pas la détection des petites formations de moins de 10mm de diamètre. Sa sensibilité a été évaluée à seulement 69 % dans une série lilloise de 91 adénomes producteurs d'aldostérone opérés. Son intérêt éventuel serait de réduire le nombre de recours aux cathétérismes (84).

En effet, l'enquête étiologique des HAP doit distinguer les cas avec ou sans hypersécrétion latéralisée, car seuls les premiers peuvent bénéficier d'une surrénalectomie unilatérale pour supprimer l'hypersécrétion, contrôler l'hypertension et s'il y a lieu l'hypokaliémie. Ainsi, chez les candidats à la chirurgie de plus de 35 ans, il est recommandé de compléter les examens d'imagerie par un cathétérisme des veines surrénales afin d'explorer la latéralisation de la sécrétion d'aldostérone. Le principe est de réaliser un cathétérisme des deux veines surrénales afin d'y prélever du sang dans lequel seront dosés le cortisol et l'aldostérone. Ces stéroïdes sont également dosés dans un prélèvement concomitant de sang veineux périphérique. La sélectivité du prélèvement veineux surrénalien est confirmée par un gradient de cortisol au moins double par rapport au prélèvement périphérique.

La latéralisation de l'hypersécrétion d'aldostérone est affirmée si l'aldostéronémie standardisée par la cortisolémie est au moins quatre fois plus élevée du côté dominant que du côté opposé (77).

Dans notre cas étudié les arguments en faveur d'un adénome de Conn étaient donc l'HTA associée à l'hypokaliémie et le profil biologique d'hypercaldostéronisme primaire. Les arguments contre étaient l'absence d'image typique au scanner et le freinage par la charge sodée. Cependant comme nous venons de le voir le scanner a une sensibilité d'environ 70% et il pourrait être tout à fait possible de passer à côté d'un microadénome.

De plus, il n'a pas été réalisé de cathétérisme des veines surrénales chez notre cas étudié car selon les recommandations (74) notre patiente avait moins de 35 ans et n'était pas à priori candidate à une chirurgie puisque l'imagerie en coupes n'avait pas montré de nodule unilatéral typique. De même il n'a pas été réalisé de test postural selon les recommandations de la SFE étant donné son manque d'apport informatif.

3.3.2 Hyperplasie des surrénales

L'hyperplasie bilatérale des surrénales appelée aussi hyperplasie idiopathique est une sécrétion anormale d'aldostérone par les deux surrénales (au niveau de la zone glomérulée), qui sont soit normales, soit atteintes d'hyperplasie micro ou macronodulaire (88). Leur aspect sur l'imagerie peut être variable avec des surrénales pouvant être épaissies ou irrégulières, ou siège de multiples formations nodulaires de taille variable ou encore d'apparence normale.

L'ensemble du tableau biologique et radiologique du cas décrit dans ce travail peut faire évoquer un HAP par hyperplasie des surrénales. En effet, l'hypercaldostéronisme primaire était freinable par le test de charge sodé et le TDM montrait deux surrénales morphologiquement normales. Cependant, le niveau particulièrement élevé de l'aldostérone plasmatique et son caractère labile n'ont pas permis de retenir ce diagnostic avec certitude.

3.3.3 Hyperaldostéronisme par mutation génétique

Ces dernières années ont été marquées par des découvertes majeures concernant les anomalies génétiques sous-jacentes au développement d'hyperaldostéronisme primaire touchant les sujets jeunes, éventuellement en contexte familial. Ainsi, dans les cas de révélation précoce (< 20ans) avec des antécédents familiaux d'HTA, il faut penser à la possibilité d'un hyperaldostéronisme familial pour lequel plusieurs anomalies génétiques sont maintenant connues (91). Ces dernières atteignent des gènes codant pour des canaux ioniques et des ATPases impliquées dans la régulation du potentiel de membrane et de l'homéostasie ionique intracellulaire.

Bien que la plupart des cas d'hyperaldostéronisme primaire soient sporadiques, environ 5% des cas sont identifiés dans le cadre de formes familiales (92). Il existe à ce jour quatre formes connues d'HAP transmises de façon autosomique dominante, les hyperaldostéronismes familiaux (FH) de **type I à IV** (93) (Figure 25).

Le **FH-I**, ou hyperaldostéronisme suppressible par les glucocorticoïdes, est caractérisé par une HTA précoce et sévère, le plus souvent avant l'âge de 20 ans. Il est dû à un gène hybride entre les gènes adjacents CYP11B1 (codant pour la 11 α -hydroxylase) et CYP11B2 (codant pour l'aldostérone synthase). Le FH-I est souvent associé à une histoire d'accident vasculaire cérébral avant l'âge de 40 ans.

Le **FH-II** présente les mêmes caractéristiques qu'un HAP sporadique et n'est diagnostiqué que sur la base de deux ou plusieurs membres atteints dans une famille. Il n'y a pas de gène causal identifié à ce jour et aucun test génétique ne peut être proposé aux patients.

Le **FH-III** se caractérise par une HTA sévère, d'apparition précoce chez l'enfant et résistante au traitement, accompagnée d'une hypokaliémie profonde. Des cas modérés, ressemblant à un FH-II, ont été décrits. Il est dû à des mutations gain de fonction du gène KCNJ5.

Maladie	Âge au début des symptômes	Gène	Protéine	Transmission	Hypokaliémie	Caractéristiques particulières	Traitement spécifique
FH-I	Variable, souvent avant l'âge de 20 ans	Gène chimérique <i>CYP11B1/B2</i>	Aldostérone synthase	AD	Variable	Histoire familiale d'AVC, réponse positive au test de freination à la dexaméthasone, stéroïdes hybrides dans les urines	Glucocorticoïdes, antagonistes du récepteur minéralocorticoïde
FH-II	Variable	Inconnu	Inconnu	AD	Variable	Aucune	Traitement de l'hyperaldostéronisme primaire
FH-III	Avant l'âge de 20 ans (mais variable dans les formes modérées)	<i>KCNJ5</i>	GIRK4	AD	Oui dans les formes sévères	HTA résistante et hypokaliémie sévère chez l'enfant, hyperplasie surrénalienne bilatérale	Surrénalectomie bilatérale dans les cas sévères
FH-IV ^a	Variable, souvent avant l'âge de 10 ans	<i>CACNA1H</i>	Ca _v 3.2	AD ou de novo	Non décrit	Non décrit	Non décrit

^aPour l'instant, le résumé de cette forme est basé sur une seule publication décrivant 5 patients.

Figure 25: Caractéristiques des différentes formes d'hyperaldostéronisme familiale

Récemment une quatrième forme d'HAP familial, **FH-IV**, avec une mutation récurrente du **gène CACNA1H**, codant pour le canal calcique de type T Cav3.2, a été identifiée dans une cohorte de patients avec une HTA et un hyperaldostéronisme primaire avant l'âge de 10 ans (93) (94). Un dépistage génétique a mis en évidence une transmission autosomique dominante de la mutation, avec une expression phénotypique variable de la maladie, puisque certains sujets porteurs de la mutation avaient une histoire d'HTA ou de rénine basse sans HTA, alors que d'autres n'étaient pas hypertendus. Aucune anomalie des surrénales (masse ou hyperplasie) n'était présente chez les cas index porteurs de la mutation. La mutation p. Met1549Val est localisée dans un domaine particulier du canal Cav3.2 et modifie ses propriétés fonctionnelles, facilitant notamment son ouverture et retardant sa fermeture. Ceci aboutit à une augmentation des concentrations intracellulaires de Ca²⁺, à l'activation de la voie calcique et à l'augmentation de la production d'aldostérone.

Dans de très rares cas, l'HAP peut s'associer à un syndrome neurologique complexe avec crises épileptiques chez des sujets ayant une HTA précoce avant l'âge de 10ans. Des mutations de novo du gène **CACNA1D**, codant pour Cav1.3, la sous-unité α 1 du canal calcique voltage-dépendant de type L, ont été retrouvées chez ces patients (95). Ces mutations gain de fonction concernent des acides aminés très conservés localisés dans les domaines impliqués dans l'ouverture des canaux. Elles modifient notamment la sensibilité au voltage des canaux, facilitant l'ouverture des

canaux calciques de type L à des voltages plus bas. Cette activation des canaux à des potentiels moins dépolarisants est supposée conduire à l'augmentation de l'influx de calcium dans la cellule et l'activation de la signalisation calcique, aboutissant à une augmentation de la production d'aldostérone. Des oscillations spontanées du potentiel de membrane des cellules de la zone glomérulée pourraient contribuer à la pathogénèse de l'HAP (96) .

Enfin, il existe de nombreux cas familiaux ou sporadiques dont les mutations génétiques ne sont à ce jour pas encore identifiées.

Il est recommandé de dépister rapidement un HAP chez le sujet jeune hypertendu avec ou non la présence d'une histoire familiale. C'est pourquoi dans la suite de notre bilan d'HTA du sujet jeune, nous avons poussé les investigations jusqu'à la recherche d'un HAP familial. En effet nous avons évoqué l'hypothèse d'un hyperaldostéronisme familial par mutation de novo car aucun autre membre de la famille ne présente un tableau similaire. L'analyse génétique pour notre cas index n'a retrouvé aucune des mutations actuellement connues (Annexe 6).

Bien qu'elles soient différentes, nous pouvons tout de même remarquer une similitude du fait que les mutations génétiques touchent des canaux calciques de type L que ce soit dans l'HypoPP que dans certaines formes d'HAP bien que le gène en cause soit différent (respectivement CACNA1S dans l'HypoPP et CACNA1D et CACNA1H pour l'HAP). Nous pouvons nous poser la question d'un éventuel lien sur le type de canaux atteints sans pour autant pouvoir apporter d'explications à ce jour.

3.4 Rôles du potassium sur les surrénales

3.4.1 Rappels de physiopathologie du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est l'un des principaux régulateurs de l'homéostasie hydrosodée et de la pression artérielle (PA) (Figure 26). La rénine, synthétisée par les cellules juxtaglomérulaires rénales, clive l'angiotensinogène, (alphaglobuline synthétisée par le foie) en angiotensine I. L'angiotensine I, décapeptide inactif, est ensuite clivée essentiellement par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (EC) endothéliale et circulante pour être convertie en angiotensine II. L'angiotensine II a de nombreuses fonctions ; elle va notamment stimuler les cellules glomérulées de la corticosurrénale et réguler la synthèse d'aldostérone (97).

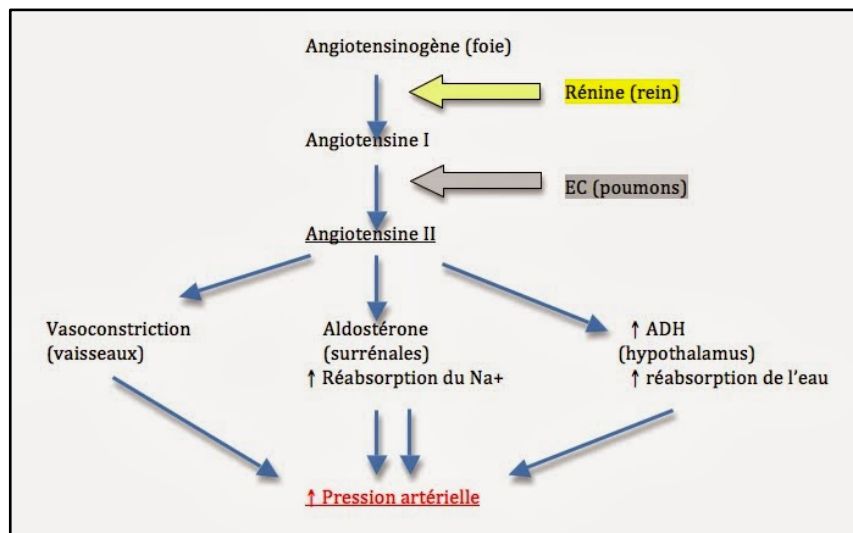


Figure 26: Système rénine angiotensine aldostérone

L'aldostérone est le plus puissant et le plus important des minéralocorticoïdes, synthétisé dans les mitochondries de la zone glomérulée du cortex surrénalien. Cette synthèse se fait à partir du cholestérol qui est converti par étapes successives en pregnénolone, en progestérone et en déoxycorticostérone (Figure 27). Chez l'homme, cette sécrétion repose en partie sur l'expression localisée de deux enzymes du cytochrome P450, en particulier la CYP11B2 et la 17 α -hydroxylase (CYP17). L'expression de CYP11B2 est limitée à la zone glomérulée (98).

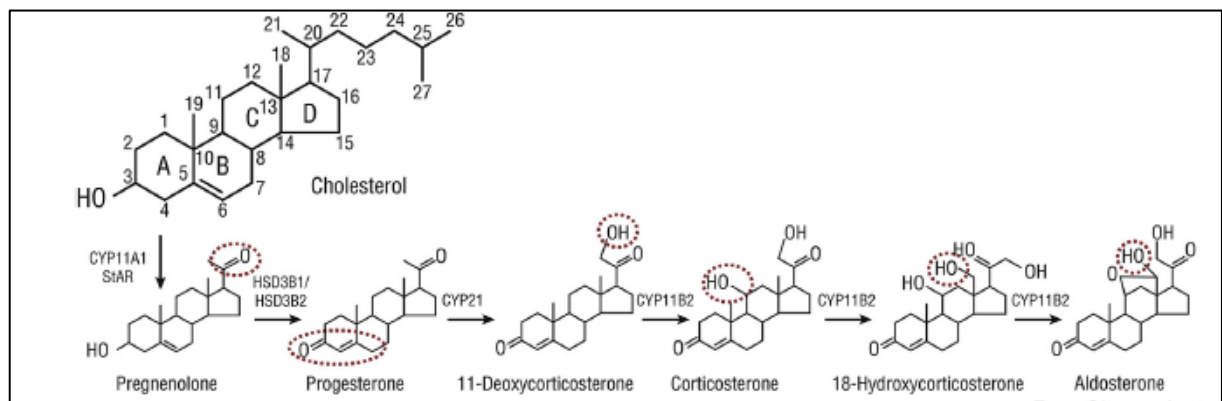


Figure 27: Voie de synthèse de l'aldostérone

L'aldostérone a un rôle crucial dans l'homéostasie plasmatique et la régulation de la pression artérielle, ainsi que de la kaliémie, via son action de réabsorption du sodium urinaire et de sécrétion de potassium dans l'urine, au niveau des tubes contournés distaux du rein. Sa sécrétion est principalement activée par l'angiotensine II et le potassium. La stimulation des récepteurs par l'angiotensine II déclenche toute une machinerie cellulaire qui, par plusieurs mécanismes, va induire la stimulation de la production d'aldostérone. L'ACTH joue également un rôle de stimulation de la sécrétion d'aldostérone, mais de façon tout à fait secondaire (97).

Par ailleurs, une perte excessive de sodium et d'eau, par exemple en cas de diarrhée ou de vomissements, engendre une augmentation de la sécrétion d'aldostérone par la surrénale, ce qui permet une réabsorption du sodium et d'eau, et donc une limitation des pertes hydriques. Réciproquement, des quantités de sodium trop importantes freinent la sécrétion d'aldostérone, ce qui provoque une fuite de sodium dans les urines.

Le principal mécanisme intracellulaire mis en jeu est la signalisation calcique. En induisant une libération de calcium des réserves intracellulaires et un influx calcique du milieu extracellulaire, l'angiotensine II et le potassium entraînent des changements de la concentration de calcium intracellulaire. Au niveau du noyau, le calcium active l'expression de certains gènes et des enzymes stéroïdogènes. En outre, le calcium provoque un transfert intramitochondrial de cholestérol. Ces actions concertées entraînent ainsi une augmentation de la production d'aldostérone (99).

Une fois l'aldostérone libérée, elle va alors agir sur les cellules des tubules rénaux en se fixant sur le récepteur des minéralocorticoïdes. Le complexe alors formé va se fixer sur l'ADN et augmenter la transcription de la pompe $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$, ce qui va permettre de réabsorber le sodium et l'eau. La conséquence de cette réabsorption d'eau est l'augmentation du volume circulant et donc de la pression artérielle (100).

3.4.2 Rôles du potassium dans la régulation de la sécrétion d'aldostérone

Le potassium possède également un rôle majeur dans la régulation de la sécrétion d'aldostérone. En effet de façon schématique, l'hyperkaliémie stimule sa sécrétion tandis que l'hypokaliémie la freine. Des études ont montré que le potassium stimule la conversion du cholestérol en prégnénolone (premières étapes de synthèse de l'aldostérone) (101) (102).

Le mécanisme par lequel le potassium régule la production d'aldostérone est lié principalement à une grande sensibilité des cellules glomérulées aux faibles variations de la kaliémie. En effet, de très faibles variations de la kaliémie vont stimuler un influx de calcium extracellulaire via la dépolarisation de la membrane plasmique des cellules glomérulées et l'activation des canaux calciques voltages dépendants de type T et L (103). Ainsi, la sécrétion d'aldostérone est aujourd'hui considérée comme régulée par divers canaux calcium et potassium. Des études cliniques suggèrent que les mutations de ces canaux ioniques seraient la principale cause sous-jacente d'HAP (104).

De plus, il existe d'autres mécanismes impliquant par exemple la calmoduline, une protéine largement exprimée qui, sous sa forme liée au calcium, active une variété d'enzymes et de kinases. L'expression tissulaire spécifique de ces kinases semble être un mécanisme important contrôlant les réponses de différents tissus à cette voie de signalisation. Différentes kinases appelées Cam kinases sont décrites à ce jour ; la famille multifonctionnelle de Cam kinases (types I, II et IV) serait parmi les plus susceptibles d'être impliquées dans la régulation de la production d'aldostérone par le potassium (98).

Par ailleurs, la production d'aldostérone est finement régulée par des mécanismes d'adaptation rapide et d'autres plus lents. Ainsi, la sécrétion d'aldostérone peut augmenter dans les minutes suivant une stimulation (aiguë) par l'expression et la phosphorylation accrues d'une protéine de régulation et de façon plus chronique (plusieurs heures à plusieurs jours) par l'expression accrue d'enzymes impliquées dans la synthèse de l'aldostérone, en particulier le CYP11B2 (105).

Ainsi, lorsque la kaliémie augmente soudainement, l'aldostérone est sécrétée de façon importante par les cellules glomérulées et agit sur le rein pour induire l'excrétion urinaire de l'excès de charge plasmatique en potassium. Cependant, cet effet de l'aldostérone nécessite un certain délai d'action (mécanisme chronique) ; c'est pourquoi il existe donc une alternative plus rapide de réguler l'hyperkaliémie potentiellement dangereuse pour l'organisme à court terme. Le transfert rapide de potassium du milieu extracellulaire vers le compartiment intracellulaire est permis grâce à une combinaison d'effets de l'insuline et de l'épinéphrine sur le transport du potassium à travers la membrane cellulaire. De plus le niveau de clairance rénale qu'il s'agisse d'un mécanisme aigu ou chronique a son importance pour réguler également la kaliémie (98).

Dans le cas étudié, compte tenu des fortes fluctuations de kaliémie chez la patiente, rapportées dans ce travail, ainsi que des corrélations démontrées entre la kaliémie et l'aldostérone plasmatique, nous avons émis l'hypothèse que le principal déterminant de la sécrétion d'aldostérone de cette patiente était la kaliémie, expliquant le caractère partiellement découplé de la sécrétion de rénine.

3.5 Hypothèses du lien entre HypoPP et HAP

L'hypothèse de l'implication de précurseurs de minéralocorticoïde dans la genèse de paralysie périodique a été avancée en premier par Conn en 1957. Certaines études ont en effet montré l'existence d'un précurseur de l'aldostérone (substance aldostérone-like) sous la dépendance d'une sécrétion d'ACTH et qui pourrait être impliqué dans la genèse d'une crise de faiblesse musculaire. Plusieurs arguments viennent renforcer cette théorie.

D'abord il a été observé qu'un régime pauvre en sel permettrait de prévenir les effets secondaires des minéralocorticoïdes et ainsi de réduire la survenue de crises de paralysie induite par des injections d'insuline et de glucose (reproduisant le fonctionnement physiologique).

Ensuite, des crises de paralysie ont été reproduites en augmentant le taux de sécrétion de minéralocorticoïdes induites par des administrations d'ACTH (106).

Par ailleurs, l'administration de spironolactone a quant à elle prouvé un effet protecteur de la survenue de crises de paralysie en réduisant leur fréquence (107). Ce qui se confirme dans notre cas étudié puisqu'actuellement notre patiente bénéficie d'un traitement par spironolactone 75mg qui améliore de façon significative la fréquence et l'intensité des crises de paralysie permettant par ailleurs une réduction des quantités de potassium (passant de 30 gélules de DiffuK par jour à moins de 20).

Cependant, dans l'étude de Streeten et Speeler, l'administration directe d'aldostérone n'a pas entraîné de crises c'est pourquoi ces observations suggèrent qu'il existe un minéralocorticoïde impliqué dans la survenue des crises de paralysie qui ne serait pas directement l'aldostérone mais un précurseur (106). Ces conclusions s'accordent bien avec le fait que les épisodes de faiblesse musculaire surviennent dans les heures précédant le réveil au moment où l'ACTH est la plus élevée.

Ainsi, la compréhension des mécanismes permettant d'expliquer un lien éventuel entre l'HypoPP et un HAP est loin d'être élucidée et les études demeurent rares dans ce domaine.

Conclusion :

Le cas de notre patiente est un cas typique de paralysie périodique familiale hypokaliémique avec une histoire familiale assez riche. L'âge de début, les manifestations cliniques et les examens complémentaires avec l'analyse génétique ont permis de le confirmer. Son originalité était l'association avec une hypertension artérielle, sans notion d'antécédents familiaux, en lien avec un hyperaldostérionisme de mécanisme atypique et encore à ce jour indéterminé. Bien que n'ayant pas réussi à démontrer clairement le lien entre l'hypoPP et l'HTA atypique de cette patiente, une association fortuite semble peu probable. Les ressources documentaires sont assez rares mais il n'a pas été retrouvé dans la littérature de cas associant ces deux diagnostics.

Au-delà des aspects mécanistiques fondamentaux soulevés dans ce travail, ce cas clinique rappelle également l'importance d'une démarche diagnostique et étiologique rigoureuse devant des situations courantes comme une hypokaliémie ou une HTA. En effet, derrière ces situations à priori banales peuvent se cacher des maladies plus rares qui nécessitent d'être clairement identifiées afin de proposer au patient une orientation et une prise en charge optimales.

Bibliographie :

1. Jones D, Round J, De Haan A. Physiologie du muscle squelettique de la structure au mouvement. Elsevier; 2005. 190 p. (Elsevier).
2. Ultrastructure du muscle strié squelettique [Internet]. Institut de Myologie. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.institut-myologie.org/enseignement/connaissances-sur-le-muscle/organisation-anatomique-et-cellulaire/ultrastructure-du-muscle-strie-squelettique/>
3. Association française contre les myopathies. Le muscle squelettique. juin 2003;8.
4. Sherwood. Physiologie musculaire. In: Physiologie humaine. 2ème. de boeck; 2006. p. 203-40.
5. Bourdain F, Fontaine B. Canaux ioniques dépendants du voltage et maladies neuromusculaires. EMC - Neurol. nov 2005;2(4):403-29.
6. Kim J-B. Channelopathies. Korean J Pediatr. 2014;57(1):1.
7. Fontaine B. Les maladies musculaires des canaux ioniques. Rev Médecine Interne. sept 1999;20(9):774-80.
8. Fontaine B, Lapie P, Plassart E, Tabti N, Nicole S, Reboul J, et al. Periodic paralysis and voltage-gated ion channels. Kidney Int. janv 1996;49(1):9-18.
9. Fontaine B, Lapie P. Paralysies périodiques et myotonies : des maladies des canaux ioniques musculaires. 1996;6.
10. De Recondo J, De Recondo A-M. Pathologie du muscle strié- De la biologie cellulaire à la thérapie. Flammarion Médecine-Sciences; 2001. 341 p.
11. Ganong, Barrett, Barman, Boitano, Brooks. Un tissu excitable: le muscle. In: Physiologie médicale. 3ème. De Boeck; 2012. p. 93-114. (De Boeck).
12. Fialho D, Griggs RC, Matthews E. Periodic paralysis. In: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 21 août 2019]. p. 505-20. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444640765000326>
13. AFM. Paralysies périodiques familiales et myotonies congénitales. 1996;138.
14. Fontaine B. Maladies musculaires génétiques causées par une excitabilité anormale de la membrane. Rev Neurol (Paris). mai 2004;160(5):35-7.
15. FAUTH. Muscle channelopathies and electrophysiological approach. [DATE] [cité 9 août 2019]; Disponible sur: <http://www.annalsofian.org/printarticle.asp?issn=0972->

2327;year=2008;volume=11;issue=1;spage=20;epage=27;aulast=Cherian

16. Phillips L, Trivedi JR. Skeletal Muscle Channelopathies. *Neurotherapeutics*. oct 2018;15(4):954-65.
17. Statland JM, Fontaine B, Hanna MG, Johnson NE, Kissel JT, Sansone VA, et al. Review of the Diagnosis and Treatment of Periodic Paralysis: Diagnosis and Treatment of Periodic Paralysis. *Muscle Nerve*. avr 2018;57(4):522-30.
18. Weber F, Lehmann-Horn F. Hypokalemic Periodic Paralysis. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 9 août 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1338/>
19. Fontaine B, Vale-Santos J, Jurkat-Rott K, Reboul J, Plassart E, Rime C-S, et al. Mapping of the hypokalaemic periodic paralysis (HypoPP) locus to chromosome 1q31–32 in three European families. *Nat Genet*. mars 1994;6(3):267-72.
20. Vicart S. Urgences dans les paralysies périodiques. *Anesth Réanimation*. sept 2015;1(5):S29-35.
21. Venance SL, Cannon SC, Fialho D, Fontaine B, Hanna MG, Ptacek LJ, et al. The primary periodic paralyses: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain*. 1 janv 2006;129(1):8-17.
22. Miller TM, Dias da Silva MR, Miller HA, Kwiecinski H, Mendell JR, Tawil R, et al. Correlating phenotype and genotype in the periodic paralyses. *Neurology*. 9 nov 2004;63(9):1647-55.
23. Ke Q, Luo B, Qi M, Du Y, Wu W. Gender differences in penetrance and phenotype in hypokalemic periodic paralysis: Gender Differences in HypoPP. *Muscle Nerve*. janv 2013;47(1):41-5.
24. Fontaine B, Fournier E, Sternberg D, Vicart S, Tabti N. Hypokalemic periodic paralysis: A model for a clinical and research approach to a rare disorder. *Neurotherapeutics*. avr 2007;4(2):225-32.
25. Chalissery AJ, Munteanu T, Langan Y, Brett F, Redmond J. Diverse phenotype of hypokalaemic periodic paralysis within a family. *Pract Neurol*. févr 2018;18(1):60-5.
26. Decaux O, Poinsignon Y, Rosenbaum D, Sternberg D, Bouissiere-Jardel J, Jardel H. Paralysie périodique familiale hypokaliémique de révélation tardive : à propos d'un cas. *Rev Médecine Interne*. janv 2003;24(1):55-8.

27. Cavel-Greant D. The impact of permanent muscle weakness on quality of life in periodic paralysis: a survey of 66 patients. 2012;8.
28. Stapleton LJ. Hypokalaemia periodic paralysis. *Scott Med J.* févr 2018;63(1):28-31.
29. Cheng C-J, Kuo E, Huang C-L. Extracellular Potassium Homeostasis: Insights from Hypokalemic Periodic Paralysis. *Semin Nephrol.* mai 2013;33(3):237-47.
30. Dussol B. Équilibre potassique, hypokaliémie et hyperkaliémie. *Néphrologie Thérapeutique.* juin 2010;6(3):180-99.
31. Burtey S, Vacher-Coponat H, Berland Y, Dussol B. À propos de deux cas de paralysie périodique hypokaliémique. *Néphrologie Thérapeutique.* nov 2006;2(6):379-86.
32. Sansone V, Meola G, Links T, Panzeri M, Rose MR. Treatment for periodic paralysis. 2008;22.
33. Ptacek L, al. Dihydropyridine receptor mutations cause hypokalemic periodic paralysis. *Cell.* juin 1994;77(6):863-8.
34. Bulman DE, Scoggan KA, van Oene MD, Nicolle MW, Hahn AF, Tollar LL, et al. A novel sodium channel mutation in a family with hypokalemic periodic paralysis. *Neurology.* 1 déc 1999;53(9):1932-1932.
35. Ke Q, He F, Lu L, Yu P, Jiang Y, Weng C, et al. The R900S mutation in CACNA1S associated with hypokalemic periodic paralysis. *Neuromuscul Disord.* déc 2015;25(12):955-8.
36. Elbaz A, Vale-Santos J, Jurkat-Rott K, Lapie P, Ophoff RA, Bady B, et al. Hypokalemic Periodic Paralysis and the Dihydropyridine Receptor (CACNLIA3): Genotype/Phenotype Correlations for two Predominant Mutations and Evidence for the Absence of a Founder Effect in 16 Caucasian Families. *Am J Hum Genet.* févr 1995;56(2):374-80.
37. Ke T, Gomez CR, Mateus HE, Castano JA, Wang QK. Novel CACNA1S mutation causes autosomal dominant hypokalemic periodic paralysis in a South American family. *J Hum Genet.* nov 2009;54(11):660-4.
38. Kil T-H, Kim J-B. Severe respiratory phenotype caused by a de novo Arg528Gly mutation in the CACNA1S gene in a patient with hypokalemic periodic paralysis. *Eur J Paediatr Neurol.* mai 2010;14(3):278-81.
39. Fournier - 2005 - Sémiologie électrophysiologique des canalopathies .pdf.
40. McManis PG, Lambert EH, Daube JR. The exercise test in periodic paralysis. *Muscle Nerve.* oct 1986;9(8):704-10.

41. Jin J, Hu F, Li M, Shang S, Qin X, Cao H, et al. Long Exercise Test in the Interattack Period of Periodic Paralysis. *J Clin Neurophysiol.* nov 2017;34(6):497-501.
42. Kuntzer T. Electrophysiologie clinique des canalopathies musculaires. *Rev Neurol (Paris).* mai 2004;160(5):49-54.
43. Basali D, Prayson RA. Episodic weakness and vacuolar myopathy in hypokalemic periodic paralysis. *J Clin Neurosci.* nov 2015;22(11):1846-7.
44. Kahn JE. Hypokaliémie. In: *Du diagnostic à la prescription.* 2014. p. 763-6. (Elsevier Masson).
45. Gennari FJ. Hypokalemia. *N Engl J Med.* 13 août 1998;339(7):451-8.
46. Levitt JO. Practical aspects in the management of hypokalemic periodic paralysis. *J Transl Med.* 2008;6(1):18.
47. Fuster C, Perrot J, Berthier C, Jacquemond V, Allard B. Elevated resting H⁺ current in the R1239H type 1 hypokalaemic periodic paralysis mutated Ca²⁺ channel: H⁺ current in hypokalaemic periodic paralysis. *J Physiol.* 15 oct 2017;595(20):6417-28.
48. Cannon SC. Channelopathies of Skeletal Muscle Excitability. In: Terjung R, éditeur. *Comprehensive Physiology* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2015 [cité 19 sept 2019]. p. 761-90. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/cphy.c140062>
49. Tricarico D, Camerino DC. Recent Advances in the Pathogenesis and Drug Action in Periodic Paralysis and Related Channelopathies. *Front Pharmacol* [Internet]. 28 févr 2011 [cité 21 août 2019];2. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3108473/>
50. Jurkat-Rott K, Weber M-A, Fauler M, Guo X-H, Holzherr BD, Paczulla A, et al. K⁺-dependent paradoxical membrane depolarization and Na⁺ overload, major and reversible contributors to weakness by ion channel leaks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 10 mars 2009;106(10):4036-41.
51. Jurkat-Rott K, Groome J, Lehmann-Horn F. Pathophysiological Role of Omega Pore Current in Channelopathies. *Front Pharmacol* [Internet]. 2012 [cité 19 sept 2019];3. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2012.00112/abstract>
52. Vicart S, Fontaine B, Bagou G. Urgences- Paralysie Périodique Hypokaliémique - Fiche de régulation SAMU [Internet]. Orphanet. 2011 [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Urgences_HypoPP.pdf
53. Resnick JS. Acetazolamide prophylaxis in hypokalemic periodic paralysis. 1968;

54. Tricarico D, Mele A, Conte Camerino D. Carbonic anhydrase inhibitors ameliorate the symptoms of hypokalaemic periodic paralysis in rats by opening the muscular Ca²⁺-activated-K⁺channels. *Neuromuscul Disord.* janv 2006;16(1):39-45.
55. Weber M-A, Jurkat-Rott K, Lerche H, Lehmann-Horn F. Strength and muscle structure preserved during long-term therapy in a patient with hypokalemic periodic paralysis (Cav1.1-R1239G). *J Neurol.* juill 2019;266(7):1623-32.
56. Chitra S. Anaesthetic Management of A Patient with Hypokalemic Periodic Paralysis- A Case Report. *avril 2009;226-9.*
57. Viscomi CM, Ptacek LJ, Dudley D. Anesthetic Management of Familial Hypokalemic Periodic Paralysis During Parturition. 1999;1081-2.
58. AFM téléthon, Vicart S. La recherche dans les canalopathies musculaires [Internet]. 2018 [cité 8 févr 2019]. Disponible sur: https://www.afm-telathon.fr/sites/default/files/flipbooks/zr_canalopathies/files/docs/all.pdf
59. Sansone VA, Burge J, McDermott MP, Smith PC, Herr B, Tawil R, et al. Randomized, placebo-controlled trials of dichlorphenamide in periodic paralysis. *Neurology.* 12 avr 2016;86(15):1408-16.
60. Accueil Filnemus: Filnemus Site [Internet]. [cité 8 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.filnemus.fr/>
61. Perrine A-L. L'hypertension artérielle en France : Prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolutions depuis 2006/ Hypertension in France: prevalence, treatment and management in 2015 and temporal trends since 2006. :10.
62. Hypertension artérielle (HTA) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 17 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hypertension-arterielle-hta>
63. Chevallier A. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. *J Mal Vasc.* janv 2006;31(1):16-33.
64. HAS. Fiche mémo - Prise en charge de l'hypertension artérielle chez l'adulte. 2016.
65. Mancia G, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. :98.
66. Baguet J-P, Blacher J, Boivin J-M, Chamontin B, Denolle T, Fauvel J-P, et al.

Hypertensions artérielles d'origine médicamenteuse ou toxique. 2015;8.



67. Amar L, Lepoutre C, Bobrie G, Plouin P-F. Hypertension artérielle endocrine. *Rev Médecine Interne*. oct 2010;31(10):697-704.
68. Velasco A, Vongpatanasin W. The Evaluation and Treatment of Endocrine Forms of Hypertension. *Curr Cardiol Rep*. sept 2014;16(9):528.
69. Baguet J-P, Steichen O, Mounier-Véhier C, Gosse P. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 1: Epidemiology of PA, who should be screened for sporadic PA? *Ann Endocrinol*. juill 2016;77(3):187-91.
70. Yang Y, Reincke M, Williams TA. Prevalence, diagnosis and outcomes of treatment for primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. déc 2019;101365.
71. Amar L, Baguet JP, Bardet S, Chaffanjon P, Chamontin B, Douillard C, et al. SFE/SFHTA/AFCE primary aldosteronism consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol*. juill 2016;77(3):179-86.
72. SFEndocrino [Internet]. [cité 17 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.sfendocrino.org/article/389/item-130-ndash-hypertension-arterielle-de-l-rsquo-adulte>
73. Amar L, Lorthioir A, Giavarini A, Plouin P-F, Azizi M. Hypertension artérielle d'origine surrénale : reconnaître, évaluer et prendre en charge. *Presse Médicale*. avr 2014;43(4):420-7.
74. Bardet S, Chamontin B, Douillard C, Pagny J-Y, Hernigou A, Joffre F, et al. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 4: Subtype diagnosis. *Ann Endocrinol*. juill 2016;77(3):208-13.
75. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. mai 2016;101(5):1889-916.
76. Douillard C, Houillier P, Nussberger J, Girerd X. SFE/SFHTA/AFCE Consensus on Primary Aldosteronism, part 2: First diagnostic steps. *Ann Endocrinol*. juill 2016;77(3):192-201.
77. Reznik Y, Amar L, Tabarin A. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 3: Confirmatory testing. *Ann Endocrinol*. juill 2016;77(3):202-7.

78. Sabbadin C, Fallo F. Hyperaldosteronism: Screening and Diagnostic Tests. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* juin 2016;23(2):69-72.
79. Milliez P, Girerd X, Plouin P-F, Blacher J, Safar ME, Mourad J-J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* avr 2005;45(8):1243-8.
80. Hyperaldostéronisme secondaire - Troubles endocriniens et métaboliques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 19 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/pathologies-surr%C3%A9naliennes/hyperaldost%C3%A9ronisme-secondaire>
81. Steichen O, Amar L, Chaffanjon P, Kraimps J-L, Ménégaux F, Zinzindohoue F. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 6: Adrenal surgery. *Ann Endocrinol.* juill 2016;77(3):220-5.
82. Pechère-Bertschi A, Herpin D, Lefebvre H. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 7: Medical treatment of primary aldosteronism. *Ann Endocrinol.* juill 2016;77(3):226-34.
83. Gourbail L. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte - Haute Autorité de santé. HAS. 2016;150.
84. Wémeau J-L, Mounier-Vehier C, Carnaille B, Douillard C. Hyperaldostéronismes primaires : du diagnostic au traitement. *Presse Médicale.* avr 2009;38(4):633-42.
85. Goichot B. Hypokaliémies génétiques. *Rev Médecine Interne.* mars 2001;22(3):255-64.
86. Amar L, Plouin P-F, Steichen O. Aldosterone-producing adenoma and other surgically correctable forms of primary aldosteronism. 2010;12.
87. ZARZUR J., AMEUR A., EL YOUNASSI B., LEZREK M., BEDDOUCH A., ARHARBI L. Adénome de Conn bilatéral. Discussions diagnostiques | Urofrance [Internet]. [cité 2 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/adenome-de-conn-bilateral-discussions-diagnostiques>
88. Association surrénales. Syndrome de Conn – Hyperaldostéronisme [Internet]. Association Surrénales. 2010 [cité 2 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.surrenales.com/hyperaldosteronisme-syndrome-de-conn/>
89. Legmann P. Conduite à tenir devant un incidentalome surrénalien : scanner - IRM. *J Radiol.* mars 2009;90(3):426-41.

90. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 sept 2008;93(9):3266-81.
91. Stowasser M, Gordon RD, Rutherford JC, Nikwan NZ, Daunt N, Slater GJ. Review: Diagnosis and management of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* sept 2001;2(3):156-69.
92. Mulatero P, Tizzani D, Viola A, Bertello C, Monticone S, Mengozzi G, et al. Prevalence and Characteristics of Familial Hyperaldosteronism: The PATOGEN Study (Primary Aldosteronism in TORino-GENetic forms). *Hypertension.* nov 2011;58(5):797-803.
93. Zennaro M-C, Boulkroun S, Fernandes-Rosa F. Génétique des hyperaldostéronismes. *Arch Mal Coeur Vaiss - Prat.* nov 2015;2015(242):24-7.
94. Scholl UI, Stölting G, Nelson-Williams C, Vichot AA, Choi M, Loring E, et al. Recurrent gain of function mutation in calcium channel CACNA1H causes early-onset hypertension with primary aldosteronism. *eLife [Internet].* 24 avr 2015 [cité 9 janv 2020];4. Disponible sur: <https://elifesciences.org/articles/06315>
95. Zennaro M-C, Jeunemaitre X. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 5: Genetic diagnosis of primary aldosteronism. *Ann Endocrinol.* juill 2016;77(3):214-9.
96. Zennaro M-C, Fernandes-Rosa F, Boulkroun S. Progrès récents dans la génétique de l'hyperaldostéronisme primaire. *médecine/sciences.* avr 2015;31(4):389-96.
97. Carey RM, Padia SH. Physiology and Regulation of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System. In: *Textbook of Nephro-Endocrinology [Internet].* Elsevier; 2018 [cité 2 avr 2020]. p. 1-25. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128032473000015>
98. Monticone S, Rainey WE, Bollag WB, Isales CM. Regulation of Aldosterone Production. In: *Textbook of Nephro-Endocrinology [Internet].* Elsevier; 2018 [cité 31 mars 2020]. p. 429-49. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B97801280324730000258>
99. Rossier M, Capponi A. Antagonistes calciques et inhibition de la sécrétion d'aldostérone. *Mise Au Point.* 2000;6.

100. Davis JO, Urquhart J, Higgins JT. The Effects of alterations of plasma sodium and potassium concentration on aldosterone secretion. *J Clin Invest.* 1 mai 1963;42(5):597-609.
101. McKENNA TJ, Island DP, Nicholson WE, Liddle GW. The Effects of Potassium on Early and Late Steps in Aldosterone Biosynthesis in Cells of the Zona Glomerulosa*. *Endocrinology.* oct 1978;103(4):1411-6.
102. FRASER R et al. The interaction of sodium and potassium status, of ACTH and of angiotensin II in the control of corticosteroid secretion. 1979;11:1039-42.
103. Lotshaw DP. Role of membrane depolarization and T-type Ca²⁺ channels in angiotensin II and K⁺ stimulated aldosterone secretion. *Mol Cell Endocrinol.* avr 2001;175(1-2):157-71.
104. Yang T, He M, Hu C. Regulation of aldosterone production by ion channels: From basal secretion to primary aldosteronism. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* mars 2018;1864(3):871-81.
105. Hattangady NG, Olala LO, Bollag WB, Rainey WE. Acute and chronic regulation of aldosterone production. *Mol Cell Endocrinol.* mars 2012;350(2):151-62.
106. Streeten DHP, Speller PJ. The Role of Mineralocorticoids in the Pathogenesis of Hypokalemic Periodic Paralysis. *J Clin Endocrinol Metab.* août 1974;39(2):326-33.
107. Okinaka S, Ohsawa N, Shizume K, Motohashi K, Fujita T, Murakawa S, et al. Effect of Aldosterone Antagonist (SC 9420) on Periodic Paralysis. 1962;3.

Annexe 1 : Prise en charge des accès paralytiques dans les paralysies périodiques hypokaliémiques familiales

	CENTRE DE REFERENCE DES CANALOPATHIES MUSCULAIRES GROUPE HOSPITALIER PITIE SALPETRIERE Département de neurologie		Application janvier 2001 Revision Version 1.1
PRISE EN CHARGE DES ACCES PARALYTIQUES DANS LES PARALYSIES PERIODIQUES HYPOKALIEMIQUES FAMILIALES			

La majorité des épisodes paralytiques sont rapidement améliorés par une administration orale de sels de chlorure de potassium avec des posologies moyennes de 3 à 9 g par jour.

Il est important d'administrer un sel de potassium rapidement assimilable en évitant les formes « retard » certes mieux tolérées sur le plan digestif mais non adaptées à cette indication.

En pratique, on utilise :

- du DIFFU-K® qui administré suffisamment précocement enrayer la plupart des accès
- ou
- des ampoules de KCl à 10% : pour un poids adulte, boire 3 ampoules diluées dans un verre d'eau, à renouveler une seule et unique fois 4 heures après si nécessaire.

Dans les rares cas où la voie veineuse apparaît nécessaire (accès sévère avec troubles de la déglutition et/ou respiratoires), les règles d'administration sont alors celles de toute correction d'une hypokaliémie grave :



1. préférer une solution de **chlorure de potassium** ne dépassant pas 40 mEq/litre afin de ne pas induire une thrombophlébite (un cathéter central paraissant d'indication excessive)
2. effectuer un apport intraveineux continu à la seringue électrique avec un débit ne dépassant en aucun cas 0,3mmol/kg/h (il existe un risque de trouble du rythme voire d'arrêt cardiaque au-delà de ce débit).
3. effectuer ce traitement sous contrôle continu de l'ECG pour s'assurer que les ondes T ne deviennent pas amples et pointues, signe de surdosage évident, et répéter de façon rapprochée les mesures de la kaliémie à raison de 1 dosage/heure.
4. le sérum glucosé (et tout particulièrement le G10%) est à proscrire comme garde veine car tout apport glucidique aggrave l'hypokaliémie et donc la paralysie. Mettre en place un garde veine à base de sérum physiologique isotonique ou de mannitol et brancher en Y la seringue électrique contenant la solution de potassium.

D'une façon générale, la perfusion intraveineuse à la seringue électrique de potassium ne doit jamais être trop rapide. Dans cette affection, l'hypokaliémie n'est pas liée à une déplétion potassique vraie (perte digestive ou rénale) mais est le reflet d'un transfert de potassium du milieu extra-cellulaire vers le milieu intracellulaire. Ainsi le pool potassique est conservé et les risques de complications cardiaques en particulier rythmiques sont moindres. L'idée est donc d'administrer juste assez de potassium pour que la résolution physiologique de l'accès soit induite.

CENTRE DE REFERENCE DES CANALOPATHIES MUSCULAIRES

Coordonnateur : **Pr B. FONTAINE** Médecin Responsable : **Dr S. VICART** Secrétaire : **Mme V. TOUZARD**

Annexe 2 : Recommandations anesthésiques dans les paralysies périodiques hypokaliémiques

 <p>Centre de référence des Canalopathies Musculaires</p>	<p>CENTRE DE REFERENCE DES CANALOPATHIES MUSCULAIRES GROUPE HOSPITALIER PITIE SALPETRIERE Département de neurologie</p> 	<p>Application septembre 2008 Révision Version 1.1</p>
RECOMMANDATIONS ANESTHESIQUES DANS LES PARALYSIES PERIODIQUES HYPOKALIEMIQUES		

La paralysie périodique hypokaliémique est une affection génétique rare de transmission autosomique dominante due à une mutation dans le gène SCN4A codant pour le canal sodium musculaire ou dans le gène CACLN1A3 codant pour le canal calcium musculaire. Elle se manifeste par des crises de paralysie musculaire allant d'une simple faiblesse d'un membre à parfois une tétraplégie et qui sont déclenchées par l'immobilité prolongée, le repos après les efforts intenses, ou certains facteurs alimentaires comme le l'ingestion d'aliments riches en hydrates de carbone.

Il n'y a pas de contre-indication à une anesthésie par péridurale ou par voie générale mais un certain nombre de précautions doivent être prises chez les patients atteints de canalopathie musculaire :

- Pour prévenir la survenue possible d'un épisode de faiblesse musculaire généralisée au moment du réveil d'une anesthésie, il est conseillé de surveiller que le taux sanguin de potassium, l'équilibre acido-basique et la température corporelle restent constants en per et post-opératoire. Il faut également proscrire les perfusions avec des sérums glucosés qui provoquent une hyperglycémie et donc aggravent une éventuelle hypokaliémie.
- Les patients atteints de canalopathies musculaires ont été considérés à un moment plus à risque d'hyperthermie maligne même si cela n'a pas été démontré par la suite. Par principe, il faut donc éviter l'utilisation des produits anesthésiques volatiles et du suxamethonium ainsi que des agents dépolarisants la membrane musculaire.

Pour tout renseignement supplémentaire, joindre le centre de référence au 01 42 16 16 91

CENTRE DE REFERENCE DES CANALOPATHIES MUSCULAIRES
Coordonnateur : **Pr B. FONTAINE** Médecin Responsable : **Dr S. VICART** Secrétaire : **Mme V. TOUZARD**

Annexe 3: Résultat de l'analyse génétique du cas étudié
pour la recherche de Paralysie Périodique



Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière Charles Foix
Pôle de Biologie Médicale et Pathologie
Centre de Génétique Moléculaire et Chromosomique
Site: <http://www.cgmc-psl.fr/>
Service de Biochimie Métabolique - Pr D. BONNEFONT-ROUSSELOT
U.F de Cardiogénétique et Myogénétique Moléculaire et Cellulaire



Dr P. RICHARD
Dr A. DE BÉCELIEVRE
Dr V. FRESSART
Dr C. JARDEL
Dr D. STERNBERG

Duplicata
22/07/2016

Docteur JOUBERT MICKAEL
Hopital Cote de Nacre Nord - CHU de Caen
Svc Endocrinologie Diabetologie
Av de la Cote de Nacre
14033 CAEN CEDEX 9

Diagnostic moléculaire de Paralysie Périodique
Recherche directe d'une mutation dans le gène CACNA1S

Nom de Naissance :	N° demande : 661408048110	Nature de l'échantillon : Sang EDTA
Nom Usuel :	Famille : KNO00843	Echantillon n° : 14CM003703
Prénom :	NIP : 5214032459	Prélevé le : 19/08/2014
Né(e) le :	Sexe : F Ref externe : 661408048110	Reçu le : 20/08/2014

Indication : Apparenté atteint | Canalopathie Musculaire | Premier prélèvement | Recherche ciblée

Méthode d'analyse :

Séquençage direct par technique de Sanger du fragment porteur de la mutation suivante, identifiée chez le cas index dans le gène CACNA1S (NM_000069.2):
- CACNA1S c.3715C>G p.Arg1239Gly (R1239G, exon 30).

Amplification par PCR à l'aide d'un couple d'amorces, puis séquençage direct par marquage fluorescent et électrophorèse capillaire.

Résultat :

Mutation détectée à l'état hétérozygote.

Commentaires et conclusion :

Résultat positif, correspondant à un diagnostic de paralysie périodique hypokaliémique dominante.

Résultat cohérent avec le statut clinique.


Date de Compte Rendu : 10 décembre 2014

Dr Damien STERNBERG

Annexe 4 : Feuille de renseignement remis au début de l'exploration hospitalière

								Renseigné par la patiente	
J1	TA, pouls	poids	Créat, calcémie, phosphorémie, magnésémie, protidémie,	lono sang, aldo, rénine	ionoU sur échantillon (si urine disponible)	Pose holter ECG	EMG 13^{ème} étage	Symptomes cliniques (heures précises)	Prise de diffu-K (quantité, heures précises)
8h	X	X	X	X	X	09h30			
10h	X			X	X				
12h	X	X	X	X	X				
14h	X			X	X		14h30		
16h	X	X	X	X	X				
18h	X			X	X				
20h	X	X	X	X	X				
23h	X			X	X				
02h			X	X					
05h				X					
J2									
08h	X	X	X	X	X				
10h	X			X	X				
12h	X	X	X	X	X				
14h	X			X	X				
16h	X	X	X	X	X				

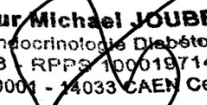
Annexe 6 : Résultat d'étude génétique pour la recherche d'un hyperaldostérionisme familial

14/04 2020 10:59 FAX 0156093884	FAX GENETIQUE	0002/0002										
	Laboratoire de Génétique Moléculaire – Pr. Xavier Jeunemaitre Hôpital Européen Georges Pompidou 20-40 rue Leblanc 75008 Paris cedex 15 Tél : 01.56.09.38.81 - Fax : 01.56.09.38.84 – Site web : http://www.biologie-hegp.aphp.fr/lbm/ Autorisation de l'ARS n°13-390 du 23/12/2018											
Secteur cardiovasculaire : Pr. Xavier JEUNEMAITRE Dr. Clarisse BILLON Secteur oncogénétique : Pr. Anne-Paule GIMENEZ-ROQUEPLO Dr. Nelly BURNICHON Secteur tubulopathies : Dr. Rosa VARGAS Dr. Maria-Christina ZENNARO Dr. Marguerite HUREAUX email : prenom-compose.nom-compose@aphp.fr	Professeur Michael JOUBERT Service d'Endocrinologie et des Maladies Métaboliques Hôpital Côte de Nacre Avenue de la Côte de Nacre CS 30001 14033 Caen cedex 9											
RVP/MCZ/MH/VB	Date du compte-rendu :	03/01/2020										
RESULTAT D'ETUDE GENETIQUE <i>Secteur : Tubulopathies - Responsable : Dr. Rosa VARGAS-POUSSOU</i>												
<table><tr><td>Nom du patient :</td><td>Date de prélèvement :</td></tr><tr><td>Nom de Naissance :</td><td>Date de réception :</td></tr><tr><td>Date de naissance :</td><td>ID Laboratoire :</td></tr><tr><td>Sexe :</td><td>Matériel biologique : ADN leucocytaire</td></tr><tr><td>Statut : Cas index</td><td></td></tr></table>			Nom du patient :	Date de prélèvement :	Nom de Naissance :	Date de réception :	Date de naissance :	ID Laboratoire :	Sexe :	Matériel biologique : ADN leucocytaire	Statut : Cas index	
Nom du patient :	Date de prélèvement :											
Nom de Naissance :	Date de réception :											
Date de naissance :	ID Laboratoire :											
Sexe :	Matériel biologique : ADN leucocytaire											
Statut : Cas index												
Indication du test : Hyperaldostérionisme familial												
Gène(s) analysé(s) : <small>CYP11B1/CYP11B2 (NM_000497.3/NM_000498.3), KCNJ5* (NM_000890.4), CLCN2* (NM_004366.6)</small>												
Technique(s) utilisée(s) : PCR Long Range / *Séquençage Sanger												
Résultat : Négatif												
Commentaires et conclusion : Absence de variation pouvant expliquer la pathologie, dans les limites de la sensibilité des techniques utilisées.												
<small>Ce résultat de génétique doit être communiqué et commenté à la personne concernée dans le cadre d'une consultation médicale individuelle (décret n°2000-570). Une copie du résultat doit être remise au patient (Arrêté du 27/05/2013)</small>												
Dr. Marguerite HUREAUX	Dr. Maria-Christina ZENNARO	Dr. Rosa VARGAS-POUSSOU										
<small>Ce résultat n'exclut pas une cause génétique aux symptômes présentés par ce patient. Outre les gènes testés, ce test n'explore pas les mutations introniques profondes ou du promoteur.</small>												
Méthodes d'analyse : <ul style="list-style-type: none">- Séquençage Sanger : séquençage direct des exons et bornes introns-exons, réalisé avec le BigDye Terminator v3.1 sur séquenceur ABI-3730XL. Seuil de sensibilité de la technique : 97%- MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) sur séquenceur ABI-3730XL. Seuil de sensibilité de la technique : 99%- QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short Fluorescent Fragments) sur séquenceur ABI-3730XL- NGS (Next Generation Sequencing) sur Illumina MiSeq :<ol style="list-style-type: none">1. Analyse des exons codants et des régions introniques flanquantes2. Pipeline bio-informatique : Analyse des données par logiciels Polydiag (Paris-Descartes) et SeqNext (ISI)3. Critères de qualité : au moins 95% des séquences codantes des gènes sont couverts avec une profondeur supérieure ou égale à 30X. Les variants d'intérêt identifiés par NGS sont validés par séquençage Sanger. Les exons non ou mal couverts par NGS sont analysés par séquençage Sanger.- PCR Long Range : amplification du gène chimère par PCR Long Range (Jonsson et al., Biochem Biophys Res Commun. 1995 Feb 15;207(2):565-71.) <small>Les variations sont décrites selon la nomenclature HGVS (https://varnomen.hgvs.org), et classées dans les catégories «pathogène» (Classe 5), «probablement pathogène» (Classe 4), «bénigne» (Classe 1), «probablement bénigne» (Classe 2), ou «de significativité incertaine» (Classe 3) selon les recommandations d'homogénéisation de l'interprétation de variations de séquence générées par analyse NGS (Réseau NGS-Diag, sur la base des recommandations ACMG-AMP, Richards et al., Genetics in Medicine 2015), dans les limites des connaissances actuelles. Seules les variations de Classe 5, de Classe 4 et les variations d'intérêt de Classe 3 sont mentionnées dans ce compte-rendu.</small>												
TSVP - 1/2												

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

Professeur Michael JOUBERT
Service d'Endocrinologie Diabétologie
Niveau 18 - RPPS 10001971414
CHU - CS 30004 - 14033 CAEN Cedex 9



VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen de l'UFR de Santé

ANNÉE DE SOUTENANCE : 2020

NOM ET PRÉNOM DE L'AUTEUR : LE METAYER Angélique

Paralysie périodique familiale hypokaliémique associée à une hypertension : Hypothèses mécanistiques à propos d'un cas

La paralysie périodique familiale hypokaliémique (hypoPP) est une maladie génétique rare appartenant au groupe des canalopathies musculaires, pathologies associées à des désordres de l'excitabilité musculaire dues à des mutations des gènes codant pour les canaux ioniques. Les mutations génétiques en cause sont maintenant mieux connues permettant de poser un diagnostic de certitude. Nous rapportons le cas d'un sujet jeune atteint de cette pathologie neuro-musculaire, à laquelle était associée une hypertension artérielle (HTA) évoquant un hyperaldostéronisme primaire atypique. Bien que les explorations réalisées n'aient pas permis de confirmer formellement le lien entre l'hypoPP et cette HTA atypique, un lien de causalité entre ces deux pathologies est évoqué et les mécanismes potentiellement en cause sont discutés. Ce cas nous rappelle l'importance d'une démarche diagnostique et étiologique rigoureuse devant des situations courantes telles qu'une hypokaliémie ou une HTA, situations qui peuvent révéler des pathologies rares nécessitant une orientation pertinente.

MOTS-CLÉS : Paralysie ; Hypokaliémie ; Canalopathie ; Hypertension ; Hyperaldostéronisme primaire

Hypokalemic familial periodic paralysis associated with hypertension: Mechanistic hypothesis about one case

Hypokalemic Familial Periodic Paralysis is a rare genetic disease belonging to the group of skeletal muscle channelopathy, causing flaccid paralysis due to different genetic mutations of ion channels. We report the case of a young subject suffering from this neuro-muscular pathology, which was associated with hypertension suggesting an unusual form of primary hyperaldosteronism. Although the investigations carried out have not formally confirmed the link between hypokalemic periodic paralysis and this atypical hypertension, a causal relation between these two conditions is evoked and the mechanisms potentially involved are discussed. This case reminds us of the importance of a rigorous diagnostic and etiological approach when faced with common situations such as hypokalemia or hypertension, situations that may reveal rare pathologies requiring a relevant orientation.

KEY WORDS: Paralysis; Hypokalemia; Channelopathy; Hypertension; Primary hyperaldosteronism