

Paralysie périodique hypokaliémique

Auteur : Professeur Bertrand Fontaine¹

Date de création : avril 1997

Mise à jour : avril 2002

Editeur scientifique : Professeur Jon Andoni Urtizbera

¹Service de biochimie B Unité de cardiogénétique et myogénétique cellulaire et moléculaire, Groupe hospitalier Pitié Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France.
bertrand.fontaine@psl.ap-hop-paris.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie](#)

[Diagnostic clinique](#)

[Etiologie](#)

[Diagnostic](#)

[Traitement](#)

[Références](#)

Résumé

La paralysie périodique hypokaliémique (hypoPP) est une affection génétique de mode de transmission autosomique dominant, elle se manifeste par des accès de paralysie musculaire de durée variable (quelques heures à 24-48 heures) et, s'accompagne d'une chute du taux de potassium sanguin. La paralysie touche le plus souvent les quatre membres réalisant alors une tétraplégie. Les facteurs de provocation principaux sont les repas riches en glucides et le repos après l'effort. La maladie débute en général au cours de la seconde décennie. L'hypoPP peut aussi s'accompagner d'une myopathie vacuolaire responsable d'un déficit moteur permanent apparaissant entre la quatrième et la cinquième décennie. La prévalence de la maladie est de l'ordre de 1/100 000. Les études génétiques ont montré qu'environ 70% des cas sont en rapport avec une mutation du gène du canal calcium musculaire CACNL1A3, 10% des cas en rapport avec une mutation du gène du canal sodium musculaire SCN4A. Un diagnostic moléculaire est possible par la recherche de mutations dans les gènes incriminés. Une supplémentation potassique et/ou un traitement par acétazolamide permettent de diminuer de façon importante le nombre d'accès de déficit moteur.

Mots-clés

transmission autosomique dominante, paralysie musculaire, hypocalcémie, myopathie vacuolaire, gène CACNL1A3, gène SCN4A

Nom de la maladie

La paralysie périodique hypokaliémique (hypoPP)

Diagnostic clinique

L'hypoPP se manifeste par des accès de paralysie musculaire durant de quelques heures à 24-48 heures. Le déficit moteur touche le plus souvent les quatre membres réalisant alors une tétraplégie. Il peut n'être que partiel, n'impliquant qu'un membre ou un segment de membre, ou être plus étendu, il intéresse alors la musculature à innervation bulbaire et plus

rarement les muscles respiratoires, qui sont habituellement respectés. Les facteurs de provocation principaux sont les repas riches en glucides et le repos après l'effort. Une hypokaliémie provoquée par une perfusion de glucose et/ou l'injection d'insuline peut aussi déclencher un accès. A l'inverse de la paralysie périodique hyperkaliémique, les manifestations myotoniques ne sont jamais observées dans l'hypoPP. La maladie débute en général au cours de la seconde décennie. La prévalence de la maladie est de l'ordre de 1/100 000. L'hypoPP peut aussi s'accompagner d'une myopathie

vacuolaire responsable d'un déficit moteur permanent apparaissant entre la quatrième et la cinquième décennie.

Etiologie

L'hypoPP est une affection génétique dont le mode de transmission est autosomique dominant, sa pénétrance est incomplète, particulièrement chez la femme. Des cas sporadiques ainsi que des néo-mutations ont été rapportés.

Des études électrophysiologiques ont montré que les accès de paralysie périodique s'accompagnaient d'une dépolarisation de la membrane musculaire. Cette dernière fut considérée comme "paradoxe" car elle était contemporaine d'une hypokaliémie dont l'effet habituel était d'hyperpolariser la cellule musculaire (Rüdel *et al.*, 1984). Ces observations d'ordre électrophysiologique suggéraient le rôle éventuel d'un canal ionique sans qu'il fut possible de préciser sa spécificité ionique. Grâce à une étude de liaison génétique, un premier gène a été localisé sur le chromosome 1, dans une région contenant un canal calcium : le récepteur des dihydropyridines *CACNL1A3* (Fontaine *et al.*, 1994). Puis deux mutations ont été découvertes dans la séquence codante du gène (Jurkat-Rott *et al.*, 1994, Ptacek *et al.*, 1994b) démontrant que ce canal calcium était bien le gène responsable de l'hypoPP. Un second gène a été identifié sur le chromosome 17 : il s'agit de celui du canal sodium musculaire *SCN4A* (Bulman *et al.* 1999, Jurkat-Rott *et al.* 2000). Le gène *SCN4A* est le même que celui dont les mutations causent la paralysie périodique hyperkaliémique et la paramyotomie congénitale. Les mutations trouvées pour l'hypoPP sont cependant différentes.

Dans l'hypoPP, les mutations des gènes des canaux calcium et sodium touchent des régions similaires : les segments qui confèrent au canal sa sensibilité aux variations du potentiel de la membrane musculaire. Les études épidémiologiques ont montré qu'environ 70% des cas d'hypoPP étaient en rapport avec une mutation du gène du canal calcium, 10% en rapport avec une mutation du gène du canal sodium (Sternberg *et al.* 2001). Des mutations dans les gènes des canaux potassium pourraient être aussi impliquées : une mutation dans le canal potassium Kv3.4 a été impliquée dans deux familles présentant une paralysie périodique (Abbott *et al.* 2001) et des mutations du canal potassium Kir2.1 ont été mises en évidence dans le syndrome d'Andersen, associant paralysie périodique, arythmie

cardiaque et dysmorphie (Plaster *et al.* 2001). Le rôle précis des mutations de ces canaux ioniques dans la survenue des accès de paralysie et de la chute du taux de potassium sanguin n'est pas encore bien compris.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'histoire clinique, l'observation des variations du taux de potassium au cours des accès et la recherche de mutations dans les canaux ioniques incriminés.

Traitement

Le traitement repose sur la supplémentation potassique au moment des accès. Celui-ci peut s'effectuer par voie orale (chlorure de potassium) ou par voie intraveineuse sous surveillance électrocardiographique en cas d'hypokaliémie importante. La prévention des crises nécessite d'éviter les facteurs de provocation (effort musculaire important, repas riche en sucres rapides ou perfusion de serum glucosé). Le traitement médicamenteux repose sur l'association d'une prise de chlorure de potassium et d'acétazolamide au long court pour les mutations du canal calcium et d'une prise de chlorure de potassium seule pour les patients porteurs de mutations du canal sodium, l'acétazolamide pouvant être un facteur aggravant pour ces dernières (Sternberg *et al.* 2001).

Références

- Abbott** GW, Butler MH, Bendahhou S, Dalakas MC, Ptacek LJ, Goldstein SA (2001). MiRP2 forms potassium channels in skeletal muscle with Kv3.4 and is associated with periodic paralysis. *Cell* 104: 217-231.
- Bulman** DE, Scoggan KA, van Oene MD, Nicole MW, Hahn AF, Tollar LL, Ebers GC (1999). A novel sodium mutation in a family with hypokalaemic periodic paralysis. *Neurology* 53, 1932-1936.
- Fontaine** B., Vale Santos J.M., Jurkat-Rott K., Reboul J., Plassart E., Rime C.S., Elbaz A., Heine R., Guimaraes J., Weissenbach J., Baumann N., Fardeau M., Lehmann-Horn F. (1994). Mapping of hypokalaemic periodic paralysis (HypoPP) to chromosome 1q31-q32 in three European families. *Nature Genet* 6:267-272.
- Jurkat-Rott** K, Lehmann-Horn F, Elbaz A, Heine R, Gregg R.G, Hogan K, Powers PA, Lapie P, Vale-Santos JE, Weissenbach J, Fontaine B. (1994). A calcium channel mutation causing hypokalemic periodic paralysis. *Hum Mol Genet* 3:1415-1419.

Jurkat-Rott K, Mitrovic N, Hang C, Kouzmekine A, Iaizzo P, Herzog J, Lerche H, Nicole S, Vale-Santos J, Chauveau D, Fontaine B, Lehmann-Horn F (2000). Voltage-sensor sodium channel mutations cause hypokalemic periodic paralysis type 2 by enhanced inactivation and reduced current. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 9549-9554.

Lehmann-Horn F., Engel A.G., Ricker K., Rüdell R. (1994). Periodic Paralysis and Paramyotonia Congenita. In: *Myology*, ed. Engel A.G., Franzini-Armstrong C., pp 1303-1334, McGraw-Hill, New York.

Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, Canun S, Bendahhou S, Tsunoda A, Donaldson MR, Iannaccone ST, Brunt E, Barohn R, Clark J, Deymeer F, George ALJr, Fish FA, Hahn A, Nitu A, Ozdemir C, Serdaroglu P, Subramony SH, Fu YH, Ptacek LJ (2001). Mutations in Kir2.1 cause

the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 105: 511-519.

Ptacek L.J., Tawil R., Griggs R.C., Engel A.G., Layzer R.B., Kwiecinski H., McManis P.G., Santiago L., Moore M., Fouad G., Bradley P., Leppert M.F. (1994). Dihydropyridine receptor mutations cause hypokalemic periodic paralysis. *Cell* 77:863-868.

Rüdell R., Lehmann-Horn F., Ricker K., Küther G. (1984). Hypokalemic periodic paralysis: in vitro investigation of muscle fiber membrane parameters. *Muscle Nerve* 7:110-120

Sternberg D, Maisonobe T, Jurkat-Rott K, Nicole S, Launay E, Chauveau D, Tabti N, Lehmann-Horn F, Hainque B, Fontaine B (2001). Hypokalaemic periodic paralysis type 2 caused by mutations at codon 672 in the muscle sodium channel gene SCN4A. *Brain* 124: 1091-1099.