HAL open science

Hypokalemia with pseudo-hyperaldosteronism: Is it Lidl (R) syndrome?

Gabriel Eustache, Alain Michel, Léonard Golbin, Cécile Vigneau

To cite this version:

Gabriel Eustache, Alain Michel, Léonard Golbin, Cécile Vigneau. Hypokalemia with pseudo-hyperaldosteronism: Is it Lidl (R) syndrome?. Néphrologie & Thérapeutique, 2020, 16 (4), pp.225-231. 10.1016/j.nephro.2020.03.008 . hal-02928467

HAL Id: hal-02928467

https://hal.science/hal-02928467v1

Submitted on 22 Aug 2022

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.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1769725520300997
Manuscript_0ec65536a2989c593ef5c6320b123052

Hypokaliémie avec pseudo-hyperaldostéronisme : est-ce un syndrome de Lidl® ?
Hypokalemia with pseudo-hyperaldosteronism: Is it Lidl® syndrome?

Gabriel Eustache[a,*], Alain Michel[b], Léonard Golbin[b], Cécile Vigneau[b,c]

[a] Intensive care unit, anaesthesia and critical care department, Rennes University Hospital, 2 rue Henri Le Guilloux, 35000 Rennes, France
[c] Division of nephrology, Rennes University Hospital, 2 rue Henri Le Guilloux, 35000 Rennes, France
[c] Irset (Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail) – UMR 1085, 9 avenue du Professeur Léon Bernard, 35000 Rennes, France

*** Auteur correspondant**
gaby.eustache@gmail.com

Déclaration d'intérêts : Ce travail n'a reçu aucune subvention spécifique d'agences de financement des secteurs public, commercial ou à but lucratif.

© 2020 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Introduction

L'hypokaliémie est un désordre hydro-électrolytique fréquent et potentiellement grave. Généralement peu symptomatique lorsqu'elle est > 2,5 mM, elle peut cependant être responsable de troubles du rythme cardiaque par allongement de l'espace QT, notamment en cas de cofacteurs prolongeant la repolarisation myocardique. Devant une hypokaliémie, trois mécanismes physiopathologiques sont à évoquer : les transferts potassiques intracellulaires et les pertes potassiques d'origine rénale ou extrarénale. L'anamnèse, l'examen physique et les examens biologiques permettent habituellement d'en définir le mécanisme. Dans la majorité des cas, le diagnostic étiologique est évident, cependant dans un certain nombre de cas, des explorations plus approfondies sont nécessaires [1].

Observation

Nous présentons l'observation d'un patient âgé de 68 ans, hospitalisé au décours d'une prise en charge chirurgicale pour une prothèse totale de hanche après la découverte d'une hypokaliémie profonde à 2,5 mM, avec signes sur l'électrocardiogramme (ECG ; ondes T plates et apparition d'ondes U). Ses principaux antécédents médicaux sont une hypertension artérielle non traitée, une neuropathie axonale longueur-dépendante avec de rares lésions démyélinisantes, une érythrodermie psoriasique traitée 6 mois auparavant par photothérapie intensive et un éthylisme chronique. Il présente une intoxication tabagique ancienne, sevrée depuis 20 ans.

L'histoire débute par une chirurgie de prothèse totale de hanche gauche pour coxarthrose invalidante. La biologie sanguine pré-opératoire réalisée 3 mois auparavant retrouvait une kaliémie à 3,4 mM.

Dès J1 post-opératoire, la découverte d'une hypokaliémie à 2,7 mM motive une supplémentation intraveineuse potassique de 7 g pendant 24 heures, avec une kaliémie de contrôle le lendemain à 3,5 mmol/L et 3,2 mmol/L à J3, autorisant la sortie du patient en rééducation (*tableau 1*). Il existe par ailleurs une hypertension artérielle modérée oscillante entre 135/90 et 165/99 mmHg. Le patient revient aux urgences le lendemain de sa sortie en raison d'un malaise, sans perte de connaissance, faisant découvrir une hypokaliémie à 2,5 mmol/L, une hypophosphatémie profonde à 0,49 mmol/L, et une alcalose métabolique avec des bicarbonates plasmatiques à 31 mmol/L (*tableau 1*). La tension artérielle est normale. Il est alors adressé en néphrologie pour l'exploration de cette hypokaliémie. Les différents examens biologiques mettent en évidence une kaliurèse inadaptée (dosée à 47 mmol/L, soit 8,4 mmol/mmol de créatininurie pour une norme usuelle < 2 mmol/mmol) [2], associée à des concentrations indosables de rénine et d'aldostérone plasmatiques (*tableau 1*). La cortisolurie des 24 heures est normale, à 83 µg/24 h, de même que la cortisolémie à 8 heures (142 ng/mL), permettant d'exclure un hypercorticisme (*tableau 1*). Il n'existe biologiquement pas d'argument pour un syndrome de Fanconi (pas de glycosurie, taux de réabsorption des phosphates à 99 %). Une supplémentation potassique intraveineuse (6 g sur 12 h), avec un relai per os (7 g/j) et en magnésium per os (MAG 2® 2,25 g/sachet, 3 sachets/jour), est réalisée les 3 premiers jours d'hospitalisation dans le service de néphrologie. La kaliémie reste au décours normale. Un dosage plasmatique de contrôle de rénine et d'aldostérone, réalisé une semaine après le dosage initial, montre que la concentration d'aldostérone s'est élevée à 74 pg/mL et celle de rénine à 35,2 pg/mL en position couchée (*tableau 1*). Cette évolution plaide en faveur d'une origine toxique qui sera confirmée après reprise de l'anamnèse. En effet, le patient rapporte une consommation excessive (1 L tous les 2 à 3 jours) de Pastis® avec alcool bon marché, de la marque Lidl®, et ce, depuis de nombreuses années. Aucune autre source alimentaire de réglisse n'est retrouvée (tisane, confiseries, Pastis® sans alcool…). Il signale par ailleurs l'existence d'une anorexie avec réduction des apports caloriques depuis plusieurs mois, responsable d'une dénutrition clinique (perte de 7 kg ; poids d'entrée : 65 kg ; taille : 178 cm) et biologique (albumine : 27,6 g/L [N : 28-44 g/L] , pré-albumine : 0,07 g/L [N : 0,2-0,4 g/L]).

La composition de la boisson mentionne « infusion de réglisse », sans préciser la concentration réelle en glycyrrhizine. Une requête auprès du fournisseur révèle une concentration de glycyrrhizine de 170 mg/L, soit une consommation quotidienne moyenne d'environ 70 mg/j compatible avec l'hypothèse d'absorption d'une quantité élevée de ce composant.

Discussion

1) Cadre réglementaire d'utilisation de la glycyrrhizine

La glycyrrhizine est extraite de la racine de la réglisse (*Glycyrrhiza glabra*). Elle est principalement connue comme édulcorant (pouvoir sucrant 30 à 50 fois supérieur à celui du saccharose), d'où une utilisation alimentaire dans les confiseries et boissons [3]. La teneur en glycyrrhizine des produits « alimentaires » disponibles dans le commerce est extrêmement variable (*tableau 2*). Concernant le Pastis®, son constituant de base est l'anéthol, issu d'essence d'anis vert, d'anis étoilé ou de fenouil, mais les fabricants utilisent des extraits aromatiques divers dont la réglisse comme exhausteurs de goût. La concentration en glycyrrhizine est donc extrêmement variable selon les produits (*tableau 2*). Par ailleurs, les Pastis® sans alcool peuvent contenir de l'ordre de 0,057 à 1,27 g/L de glycyrrhizine [4]. La toxicité de l'acide glycyrrhizique est connu depuis de nombreuses années, c'est ainsi que le règlement N° 1169/2011 du Parlement Européen et du Conseil du 25 octobre 2011 impose des mentions d'étiquetage particulières [5]. Ainsi, en cas de concentration ≥ 10 mg/L de glycyrrhizine, la mention « contient de la réglisse » doit être inscrite juste après la liste des ingrédients, sauf si le terme « réglisse » figure dans la liste des ingrédients ou dans le nom sous lequel le produit est commercialisé, et la mention « contient de la réglisse - les personnes souffrant d'hypertension doivent éviter toute consommation excessive » en cas de concentration ≥ 400 mg/L pour les confiseries. Cette même mention doit être ajoutée dans le cas des boissons contenant de l'acide glycyrrhizique à une concentration ≥ 50 mg/L et ≥ 300 mg/L dans le cas des boissons contenant plus de 1,2 % en volume d'alcool. Dans le cas de notre patient, la boisson incriminée comportait 170 mg/L de glycyrrhizine, d'autres Pastis® pouvant en contenir jusqu'à 300 mg/L selon la législation européenne.

2) Une hypokaliémie par pseudo-hyperaldostéronisme

L'hypokaliémie d'origine rénale et les autres troubles hydro-électrolytiques induits par l'acide glycyrrhizique s'apparentent à un syndrome d'excès en minéralocorticoïdes ou « pseudo-hyper-aldosteronisme » [6-9]. Il est dénommé ainsi car les dosages d'aldostérone plasmatique restent bas. En effet, l'acide glycyrrhizique n'a pas d'activité minéralocorticoïde directe, mais inhibe au niveau des cellules rénales du tube contourné distal et de la partie corticale du tube collecteur (néphron distal sensible à l'aldostérone) l'enzyme 11ß-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (*figure 1*) [8,10]. Le terme de 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase (11β-OHSD) recouvre en fait deux isoenzymes :

• le type 1, de localisation principalement hépatique ;
• le type 2, de localisation rénale.

Ces enzymes catalysent la conversion du cortisol actif en cortisone inactive [11]. L'inhibition de la 11β-OHSD de type 2 est responsable d'une augmentation du taux cytosolique de cortisol qui entre en compétition avec l'aldostérone pour la fixation sur les récepteurs minéralocorticoïdes, et exerce un effet « *aldostérone-like* ». En effet, au niveau rénal, le récepteur aux minéralocorticoïdes possède la même affinité pour l'aldostérone et le cortisol. Ce dernier est physiologiquement présent à une concentration 100 à 1000 fois supérieure à l'aldostérone, ainsi la 11β-OHSD2 assure la sélectivité de la réponse en régulant la concentration de cortisone de faible affinité pour le récepteur minéralocorticoïde [9]. En cas d'inhibition de la 11β-OHSD2 par la glycyrrhizine, le récepteur est saturé par le cortisol, mimant l'effet de l'aldostérone [8,10-12]. Au niveau du néphron distal, sensible à

l'aldostérone, plusieurs autres récepteurs stéroïdiens sont exprimés. On retrouve ainsi les récepteurs aux glucocorticoïdes et à la progestérone, mais pas ceux des œstrogènes ni des androgènes [13,14]. La progestérone à ce niveau semble favoriser la réabsorption du potassium dans un modèle murin [15]. Le récepteur aux glucocorticoïdes est exprimé tout le long du tubule rénal [14], mais l'action des glucocorticoïdes au niveau distal semble mineur sur la réabsorption de sodium et la sécrétion de potassium [16]. Par ailleurs, il ne semble pas que le cortisol soit un ligand du récepteur à la progestérone [17].

3) Démarche diagnostique et raisonnement clinico-biologique

Dans le cas de notre patient, le malaise motivant son admission aux urgences est probablement en lien avec l'hypokaliémie, l'imputabilité d'un accident de sevrage éthylique associé ne peut cependant être écartée. C'est la découverte d'une kaliurèse inadaptée à la kaliémie qui a affirmé l'origine rénale de l'hypokaliémie [2]. Par ailleurs, le profil biologique compatible avec un hyper-minéralocorticisme et les concentrations effondrées de rénine et d'aldostérone plasmatique orientent vers un pseudo-hyperaldostéronisme (*tableaux 1 et 3*) [18]. C'est l'évolution des dosages plasmatiques de rénine et d'aldostérone à une semaine d'intervalle pendant l'hospitalisation qui oriente fortement vers une cause toxique et motive la poursuite de nos investigations anamnestiques. L'éviction hospitalière ont permis la correction des anomalies biologiques. Certaines conditions pré-analytiques doivent absolument être respectées avant d'entreprendre des dosages de réninémie et d'aldostéronémie (*tableaux 4 et 5*). Les facteurs influençant le rapport réninémie/aldostéronémie sont actuellement bien identifiés, dont leur connaissance est un prérequis fondamental à la réalisation de ces explorations [19,20].
Dans notre observation, l'hypokaliémie est probablement multifactorielle, certes la dose de glycyrrhizine quotidienne, en moyenne de 70 mg/j, est inférieure au taux reconnu toxique de 100 mg/j [21-23], mais la consommation chronique s'étalant sur plusieurs années et la réduction contemporaine les mois précédents des apports alimentaires sont probablement responsables du tableau clinique. En effet, la toxicité de l'acide glycyrrhizique serait fonction de la dose ingérée, de la durée de consommation et probablement de facteurs individuels [24,25]. Il est rapporté une dose minimale journalière de 2 mg/kg de poids corporel en dessous de laquelle aucun effet toxique n'a été observé chez des femmes en bonne santé [26].

Par ailleurs, dans le cadre de notre patient, la kaliémie dosée 3 mois auparavant dans un laboratoire extrahospitalier était subnormale (3,4 mM), pouvant faire discuter l'imputabilité d'une intoxication chronique à la glycyrrhizine à l'hypokaliémie actuelle. Cependant, le potassium est le principal cation des liquides intracellulaires où sa concentration varie de 100 à 150 mEq/L, il est ainsi peu abondant dans le compartiment extracellulaire (moins de 2 % du potassium total). De mauvaises conditions de prélèvements et/ou d'acheminement du prélèvement sanguin peuvent être à l'origine d'une surestimation de la kaliémie par hémolyse. L'interrogatoire du patient a par ailleurs révélé des troubles digestifs importants à type de dysphagie aux solides s'acutisant sur les derniers mois. Cette dysphagie pouvant être à l'origine d'une réduction importante des apports potassiques alimentaires, permettant alors de révéler l'hypokaliémie par intoxication à la glycyrrhizine. Cette dysphagie a fait l'objet d'explorations gastroentérologiques poussées, à savoir une fibroscopie œsogastroduodénale normale, mais la manométrie œsophagienne a révélé un trouble moteur œsophagien de type « œsophage marteau-piqueur ».

Le traitement de l'hypokaliémie a associé une supplémentation intraveineuse initiale rapidement relayée per os, l'arrêt des boissons anisées et une supplémentation per os en carbonate de magnésium (MAG 2® 2,25 g/sachet, soit 183 mg de magnésium élément par sachet, trois fois par jour). Une magnésémie « normale » dosée à 0,69 mM (N : 0,65-

1,05 mM) ne permet pas d'exclure une déplétion en magnésium pouvant majorer l'hypokaliémie initiale sans expliquer néanmoins la « rechute » de l'hypokaliémie observée malgré la supplémentation en magnésium. Il n'existe actuellement pas de recommandation internationale concernant le traitement d'une déplétion légère en magnésium, souvent associée à d'autres anomalies biologiques (hypoalbuminémie, hypophosphatémie, hypokaliémie). Un traitement agressif n'est généralement pas nécessaire chez ces patients, mais une supplémentation per os peut être envisagé parallèlement au traitement des anomalies électrolytiques associées et à la prise en charge nutritionnelle [27].

Concernant l'hypophosphatémie initiale, le taux de réabsorption du phosphate (TRP) mesuré à 48 h de son admission dans le service de néphrologie n'est pas abaissé (99 %), la phosphaturie est abaissée à 1,5 mM, soit 2,25 mM/24 h, et le TmPi/DFG obtenu à partir du diagramme de Bijvoët est à 0,85 mM (N : 0,8-1,4 mM). L'ensemble de ces données oriente vers une étiologie extra-rénale de l'hypophosphatémie. Les dosages sanguins de vitamine 25-(OH)-vitamine D et de parathormone (PTH) sont normaux et respectivement de 33 ng/mL (N : 30-80 ng/mL) et 22 pg/mL (N : 9-29 pg/mL). Les étiologies soulevées sont alors extra-rénales, notamment une carence alimentaire fréquemment associée chez les patients présentant une dénutrition et une intoxication éthylique chronique [28].

4) Une intoxication, même à de faibles doses

Un cas similaire au notre a été publié avec une faible consommation de Pastis® sans alcool. Les auteurs relatent une intoxication par 70 mg/j de glycyrrhizine pendant plus de 3 ans [29]. Il est suggéré des facteurs majorant la toxicité de la glycyrrhizine, ainsi l'éthylisme chronique, la cirrhose même compensée pourraient majorer l'effet toxique de l'acide glycyrrhizique, sans que le mécanisme précis en soit connu [24,25,30]. Au moins 2 autres cas cliniques sont rapportés d'intoxication par l'acide glycyrrhizique à de très faibles doses (0,08 à 0,1 g/j), mais sans notion sur la durée de consommation [31]. Les auteurs suggèrent qu'il pourrait exister un déficit partiel en 11ß-OHSD2 chez certains individus, expliquant ainsi une sensibilité accrue aux effets toxiques de l'acide glycyrrhizique. Ainsi, chez les individus plus sensibles, un apport quotidien régulier ne dépassant pas 100 mg d'acide glycyrrhizique, ce qui correspond par exemple à 50 g de bonbons à la réglisse (teneur en acide glycyrrhizique de 0,2 %), semble être suffisant pour produire des effets indésirables. Considérant qu'un apport régulier de 100 mg d'acide glycyrrhizique par jour est le niveau d'effet indésirable observé le plus faible et qu'un facteur de sécurité de 10 est pris, un apport quotidien de 10 mg d'acide glycyrrhizique représenterait une dose sans danger pour la plupart des adultes en bonne santé [21,22].

5) Diagnostics différentiels à évoquer

Dans le cas de notre patient, nous retrouvons une cortisolurie des 24 heures normale, or, dans le tableau complet d'intoxication par l'acide glycyrrhizique, il existe une augmentation du cortisol libre urinaire [9]. Cela est probablement dû au délai de réalisation de ce dosage effectué 7 jours après l'arrêt de l'intoxication (délai imputable à la réception des dosages anormaux de rénine et d'aldostérone) et/ou d'un recueil des urines des 24 heures probablement incomplet (créatininurie des 24 heures variable selon les jours).
Les diagnostics différentiels à évoquer devant un excès apparent en minéralocorticoïdes sont résumés dans le *tableau 3*. Les autres causes de pseudo-hyperaldostéronisme comprennent des anomalies génétiques avec blocs enzymatiques. C'est le cas des blocs de la 11ß hydroxylase, de la 17-alpha hydroxylase ou du syndrome d'Ulrick (déficit congénital en 11ß-OHSD2). Le déficit partiel en 11ß-OHSD2 est l'une des hypothèses pouvant expliquer les variations interindividuelles des seuils toxiques lors des intoxications à la glycyrrhizine [11]. Une autre maladie génétique est le syndrome de Liddle, il existe une mutation activatrice du canal sodique sensible à l'amiloride [12]. D'autres causes iatrogènes

miment le tableau de pseudo-hyperaldostéronisme, c'est le cas des intoxications au carbénoxolone en spray nasal ou des crème à base de 9-alpha fluoro-prednisolone [11].

Conclusion

La consommation de glycyrrhizine est une étiologie bien connue de pseudo-hyperaldostéronisme. Elle est classiquement évoquée chez les consommateurs excessifs de réglisse ou de boissons anisées sans alcool contenant de forte concentration de glycyrrhizine. Nous rappelons que les boissons anisées avec alcool (Pastis®) contiennent des taux variables de glycyrrhizine comme exhausteur de goût. En cas de consommation importante, prolongée, une intoxication avec pseudo-hyperaldostéronisme est donc possible chez les gros consommateurs de Pastis®, même avec alcool. Il existe probablement des terrains favorisant tels une dénutrition, un éthylisme chronique, une cirrhose...

Figure 1. Mécanisme de l'intoxication à la glycyrrhizine. Régulation rénale de l'effet minéralocorticoïde au niveau du néphron distal sensible à l'aldostérone par la voie génomique. La 11ß-hydroxystéroïde deshydrogénase de type 2 (11ß-OHD2), en catalysant la transformation du cortisol (actif) en cortisone (inactif), assure l'action sélective de l'aldostérone sur le récepteur aux minéralocorticoïdes (RMC) (6,7,9,10,34). L'inhibition de cette enzyme est à l'origine du tableau de pseudo-hyperaldostéronisme par saturation du récepteur (RMC) par le cortisol mimant l'action de l'aldostérone. Des données expérimentales rapportent des voies d'action non génomiques des minéralocorticoïdes sur le néphron distal sensible à l'aldostérone non rapportées sur le présent schéma [35-38].
ENaC : *Epithelial Na channel* ; ROMK : *Renal outer medullary potassium chanel*.

Références

[1] Gennari FJ. Hypokalemia. N Engl J Med. 1998;339:451-8.
[2] Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano D, Calò LA, Cosyns E, Devuyst O, et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2017;91:24-33.
[3] Jean B. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. Paris, Cachan: Éd. Tec & doc; 2009.
[4] Payen C. and Intoxication par la glycyrrhizine. VIGItox, Lyon : Centre Antipoison Centre de Pharmacovigilance, 2009. n°39.
[5] Règlement (UE) no 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires, modifiant les règlements (CE) no 1924/2006 et (CE) no 1925/2006 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la directive 87/250/CEE de la Commission, la directive 90/496/CEE du Conseil, la directive 1999/10/CE de la Commission, la directive 2000/13/CE du Parlement européen et du Conseil, les directives 2002/67/CE et 2008/5/CE de la Commission et le règlement (CE) no 608/2004 de la commissiontexte présentant de l'intérêt pour l'eee. :46. Disponible sur https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R1169&rid=1
[6] Card WI, Strong JA, Tompsett SL, Mitchell W, Taylor NRW, Wilson JMG. Effects of liquorice and its derivatives on salt and water metabolism. Lancet. 1953;261:663-8.
[7] Borst JGG, De Vries LA, Holt SPT, Molhuysen JA. Synergistic action of liquorice and cortisone in addison's and simmonds's disease. Lancet. 1953;261:657-63.
[8] Edwards CR, Stewart PM, Burt D, Brett L, McIntyre MA, Sutanto WS, et al. Localisation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase--tissue specific protector of the mineralocorticoid receptor. Lancet. 29 oct 1988;2(8618):986-9.

[9] Farese RV, Biglieri EG, Shackleton CHL, Irony I, Gomez-Fontes R. Licorice-induced hypermineralocorticoidism. N Engl J Med. 1991;325:1223-7.
[10] Stewart P, Valentino R, Wallace AM, Burt D, Shackleton C, Edwards C. Mineralocorticoid activity of liquorice: 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age. Lancet. 1987;330:821-4.
[11] Vantyghem MC, Marcelli-Tourvieille S, Defrance F, Wemeau JL. 11β-hydroxystéroïde déshydrogénases. Avancées récentes. Ann Endocrinol. 2007;68:349-56.
[12] Goichot B. Hypokaliémies génétiques. Rev Med Interne. 2001;22:255-64.
[13] Grimont A, Bloch-Faure M, Abida BE, Crambert G. Mapping of sex hormone receptors and their modulators along the nephron of male and female mice. FEBS Letters. 2009;583:1644-8.
[14] Krid H, Dorison A, Salhi A, Cheval L, Crambert G. Expression profile of nuclear receptors along male mouse nephron segments reveals a link between errβ and thick ascending limb function. Plos ONE. 2012;7:e34223.
[15] Elabida B, Edwards A, Salhi A, Azroyan A, Fodstad H, Meneton P, et al. Chronic potassium depletion increases adrenal progesterone production that is necessary for efficient renal retention of potassium. Kidney Int. 2011;80:256-62.
[16] Muller OG. Mineralocorticoid effects in the kidney: Correlation between enac, GILZ, and Sgk-1 mrna expression and urinary excretion of Na+ and K+. J Am Soc Nephrol. 2003;14:1107-15.
[17] Ogle TF, Beyer BK. Steroid-binding specificity of the progesterone receptor from rat placenta. J Steroid Biochem. 1982;16:147-50.
[18] Goudeau P, Herson S, Piette JC. Traité de médecine interne. In: Goudeau P, ed. Traité de médecine interne. Paris: Flammarion; 2004: 1129-31.
[19] Douillard C, Houillier P, Nussberger J, Girerd X. SFE/SFHTA/AFCE Consensus on primary aldosteronism. Part 2: First diagnostic steps. Ann Endocrinol. 2016;77:192-201.
[20] 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. 2016;101:1889-916.
[21] Essers AJ, Alink GM, Speijers GJ, Alexander J, Bouwmeister PJ, van den Brandt PA, et al. Food plant toxicants and safety Risk assessment and regulation of inherent toxicants in plant foods. Environ Toxicol Pharmacol. mai 1998;5(3):155-72.
[22] Størmer FC, Reistad R, Alexander J. Glycyrrhizic acid in liquorice-Evaluation of health hazard. Food Chemical Toxicol. 1993;31:303-12.
[23] Xu R, Liu X, Yang J. A semi-physiologically based pharmacokinetic pharmacodynamic model for glycyrrhizin-induced pseudoaldosteronism and prediction of the dose limit causing hypokalemia in a virtual elderly population. Fuchs S, éd. Plos ONE. 2014;9:e114049.
[24] Brunin JL, Bories P, Ampelas M, Mimran A, Michel H. [Pseudohyperaldosteronism induced by alcohol-free aniseed aperitif in alcoholic cirrhotic patients]. Gastroenterol Clin Biol. 1984;8:711-4.
[25] Piette AM, Bauer D, Chapman A. [Major hypokalemia with rhabdomyolysis secondary to the intake of a nonalcoholic aniseed aperitif]. Ann Med Interne (Paris). 1984;135:296-8.
[26] Van Gelderen CE, Bijlsma JA, van Dokkum W, Savelkoul TJ. Glycyrrhizic acid: the assessment of a no effect level. Hum Exp Toxicol. 2000;19:434-9.
[27] Martin KJ, González EA, Slatopolsky E. Clinical consequences and management of hypomagnesemia. JASN. 2009;20:2291-5.
[28] Stehle T, Flamant M. Hypophosphatémie. EMC - Traité de médecine AKOS. 2012;7:1-5.
[29] Caumes JL, Bronstein JA, Richecoeur M, Lipovac AS. Hyperminéralocorticisme secondaire à la consommation de très faibles quantités de « pastis sans alcool ». Gastroenterol Clin Biol. 2004;28:917-8.

[30] Bedock B, Janin-Mercier A, Jouve P, Lamaison D, Meyrieux J, Chipponi PN, et al. [Fatal poisoning by alcohol-free aniseed aperitif]. Ann Fr Anesth Reanim. 1985;4:374-7.
[31] Russo S, Mastropasqua M, Mosetti MA, Persegani C, Paggi A. Low doses of liquorice can induce hypertension encephalopathy. Am J Nephrol. 2000;20:145-8.
[32] European Conmmission, Health & Consumer Protection Directorate-General, and Scientific Committee on Food. Opinion of the scientific committee on food on glycyrrhizinic acid and its ammonium salt 2003 [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scf_out186_en.pdf
[33] Rosseel M, Schoors D. Chewing gum and hypokalaemia. The Lancet. janv 1993;341(8838):175.
[34] Edwards CRW, Stewart PM. The cortisol-cortisone shuttle and the apparent specificity of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. nov 1991;39(5):859-65.
[35] Boldyreff B. Non-genomic actions of aldosterone: mechanisms and consequences in kidney cells. Nephrology Dialysis Transplantation. 1 sept 2003;18(9):1693-5.
[36] Gekle M, Silbernagl S, Oberleithner H. The mineralocorticoid aldosterone activates a proton conductance in cultured kidney cells. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 1 nov 1997;273(5):C1673-8.
[37] Funder JW. The Nongenomic Actions of Aldosterone. Endocrine Reviews. 1 mai 2005;26(3):313-21.
[38] Gekle M, Silbernagl S, Wünsch S. Non-genomic action of the mineralocorticoid aldosterone on cytosolic sodium in cultured kidney cells. The Journal of Physiology. août 1998;511(1):255-63.

Figure 1

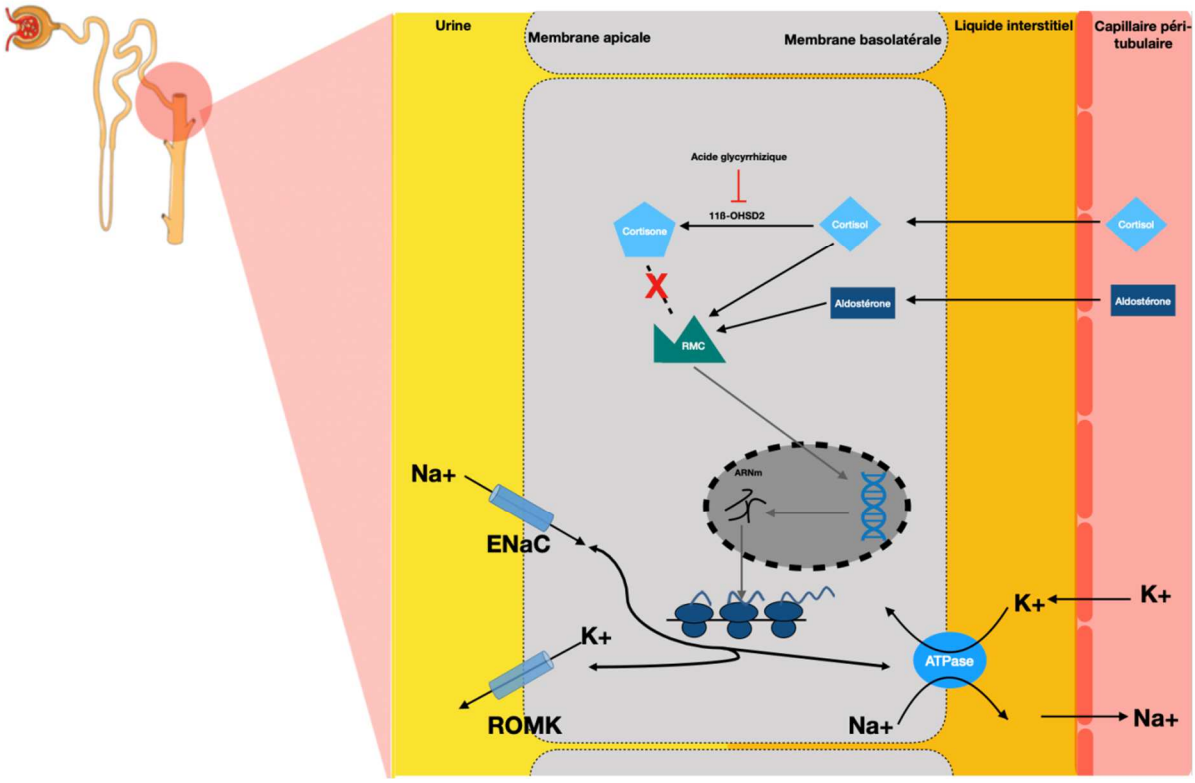
Urine
Membrane apicale
Membrane basolatérale
Liquide interstitiel
Capillaire péri-tubulaire
Acide glycyrrhizique
11ß-OHSD2
Cortisone
Cortisol
Cortisol
Aldostérone
Aldostérone
RMC
ARNm
Na+
ENaC
K+
ROMK
K+
K+
ATPase
Na+
Na+

Tableau 1
Résultats biologiques.

	Orthopédie			**Sortie en rééducation**	**Néphrologie**				
Date	J0 (chirurgie)	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J10	J13
Sang									
Kaliémie (mmol/L) (N : 3,4-4,5 mmol/L)		2,7	3,7	3,2	2,5	2,8	3,2	3,8	4
Bicarbonates plasmatiques (mmol/L) (N : 22-31 mmol/L)		31			28	24	23		
Magnésémie (mM) (N 0,65-1,05 mmol/L)					0,69				
Rénine plasmatique, dosage en position allongée (pg/mL) (N : 1,7-23,9 pg/mL)							Inférieure au seuil de détection		35,2
Aldostérone plasmatique, dosage en position allongée (pg/mL) (N : 11,7-236 pg/mL)							Inférieure au seuil de détection		74
Cortisolémie à 8h (ng/mL) (N : 90-210 ng/mL)								142	
Urine									
Diurèse des 24h (L)					1,1	1,3	1,5	1,5	1
Kaliurèse (mmol/L)					47	46	29	25	47
Cortisolurie des 24 heures (µg/24h) (N : 20-100 µg/24h)								83	
Créatininurie des 24h (mmol/L/24h)					6,2	4,7	5,8	7,1	7

Tableau2
Concentration en glycyrrhizine des principaux produits alimentaires contenant de la réglisse.

Produit	Tisanes, thés	Chewing gum, bonbon	Produits solides : cachou Lajaunie®, Zan®	Confiseries à bases de réglisse	Antésite®	Pastis® sans alcool	Pastis® avec alcool
Concentration glycyrrhizine	De 2 mg/L à 450 mg/L (en moyenne 126 mg/L) [32]	0,15 à 0,2 % [33]	De 46 à 100 g/kg [5]	5 à 40 g/kg [3]	23 g/L [4]	De 0,057 à 1,27 g/L [4]	De 0,07 à 0,2 g/L [4]

Tableau 3
Paramètres hormonologiques des différentes causes d'hyperminéralocortiscime. Diagnostics différentiels de l'intoxication à la glycyrrhizine.

	Hyperaldostéronisme primaire (adénome de Conn)	Hyperaldostéronisme secondaire (hyertension artérielle réno-vasculaire, tumeur à rénine)	Intoxication glycyrrhizine ou pseudo-hyperaldostéronisme	Hypercorticisme (syndrome de Cushing)
Dosages plasmatiques				
Aldostérone couchée	□	□	□	N
Rénine couchée	N ou □	□	□	N
Cortisol à 8h	N	N	N	□
Rythme nycthéméral du cortisol	N	N	N	Absent
Dosages urinaires				
Cortisolurie des 24h	N	N	□	□

Tableau 4
Conditions pré-analytiques standardisées des dosages de rénine et d'aldostérone plasmatique [19,20].

Mesure simultanée de l'aldostérone et de la rénine plasmatique. Ces mesures doivent être réalisées si possible en conditions standardisées : • le matin, plus de 2 heures après le lever ; • en position assise depuis 5 à 15 minutes ; • sous régime normosodé (natriurie 100 à 200 mmol/24h) ; • en normokaliémie ; • antihypertenseurs arrêtés depuis 2 semaines (ou depuis 6 semaines pour les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde et les inhibiteurs de la rénine), à l'exception des inhibiteurs calciques de longue durée d'action et des alpha-bloquants qui peuvent être maintenus. L'amiloride peut également être maintenu, jusqu'à une dose de 15 mg/j en cas d'hypokaliémie difficile à contrôler sous apport potassique ; • œstroprogestatifs arrêtés depuis 6 semaines.

Tableau 5
Traitements et facteurs influençant sur le SRAA et délai d'interruption des traitement avant exploration [19,20].

Facteurs	Effets sur l'aldostéronémie	Effets sur la réninémie	Aldostéronémie/Réninémie	Délai d'interruption (semaines)
Médicaments				
ß-bloquant	↓	↓↓	↑ (FP)	2
α-agonistes centraux	↓	↓↓	↑ (FP)	2
AINS	↓	↓↓	↑ (FP)	2
Diurétiques non épargneurs du potassium	→↑	↑↑	↓ (FN)	2
Diurétiques épargneurs du potassium	↑	↑↑	↓ (FN)	2
IEC et sartan	↓	↑↑	↓ (FN)	2
Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II	↓	↑↑	↓ (FN)	2
Inhibiteurs calciques	→↓	↑	↓ (FN)	2
Inhibiteurs directs de la rénine	↓	↓↑	↓↑ (FN)	6
Hypokaliémie	↓	→	↓ (FN)	
Charge potassique	↑	→↓	↑	
Restriction sodée	↑	↑↑	↑ (FN)	
Charge sodée	↓	↓↓	↑ (FP)	
Âge avancé	↓	↓↓	↑ (FP)	

Statut hormonal chez la femme : préménopause	→↑	↓	↑ (FP)	
Piule œstroprogestative	→↑	↓	↑ (FP)	6
Autres conditions				
Insuffisance rénale	→	↓	↑ (FP)	
Pseudo-hyperaldostéronisme de type 2	→↑	↓	↑ (FP)	
Grossesse	↑	↑↑	↓ (FN)	
HTA réno-vasculaire	↑	↑↑	↓ (FN)	
HTA maligne	↑	↑↑	↓ (FN)	
Intoxication glycyrrhizine	↓	↓	↑ (FP)	