Nouveautés en matière d'hyperaldostéronismes primaires

RÉSUMÉ : L'hyperaldostéronisme primaire est l'une des causes les plus fréquentes d'hyperminéralocorticisme et d'hypertension artérielle (HTA) secondaire. L'anomalie anatomique surrénalienne généralement retrouvée est un adénome de Conn dans 60 % des cas et une hyperplasie bilatérale des surrénales dans les 40 % restants. Pour un petit nombre de patients hypertendus sélectionnés, une démarche diagnostique progressive explorant le système rénine-angiotensine-aldostérone permettra de parler d'hyperaldostéronisme primaire, puis seront réalisés les examens paracliniques pour l'étiologie.
Ces explorations sont uniquement indiquées pour proposer une prise en charge thérapeutique individualisée.

→ **P. IARIA[1], H. JOLY[1], J. BLACHER[2]**
[1] Service de Cardiologie, Hôpital Laënnec, CREIL.
[2] Unité HTA, Prévention et Thérapeutique Cardiovasculaires, Centre de Diagnostic et de Thérapeutique, Hôpital Hôtel-Dieu, PARIS.

La pathologie des surrénales responsable du déclenchement d'une élévation tensionnelle est la conséquence de tumeurs ou d'hyperplasie responsables d'une sécrétion accrue d'aldostérone (ou d'adrénaline et apparentés pour le phéochromocytome).

En ce qui concerne l'hyperaldostéronisme dit "primaire", les étiologies sont multiples, connues de tous pour les extrêmes que sont d'un côté les hyperplasies idiopathiques touchant les deux surrénales de grosse taille et de l'autre la tumeur bénigne isolée d'une surrénale appelée adénome de Conn.

En réalité, il peut exister des formes "inhabituelles" soit sur le plan morphologique, soit dans l'évolution au cours du temps. Ainsi, dans le premier cas, le clinicien peut être surpris par exemple par une hyperplasie semblant à prédominance unilatérale et rendant impossible de circonscrire une tumeur dans la surrénale, des formes "polyadénomateuses" uni- ou bilatérales, un aspect tumoral d'une surrénale et hyperplasique de la surrénale controlatérale. Concernant l'évolution dans le temps, un microadénome non vu sur un premier scanner peut grossir, cela d'autant que le patient a subi une chirurgie d'un autre adénome sur la surrénale controlatérale auparavant.

Par ailleurs, il ne faut pas oublier tous les incidentalomes fréquents à l'ère du "tout scanner" dans une population où l'hypertension artérielle a une prévalence marquée. Enfin, et de façon quasi systématique, il sera souvent facile d'éliminer un phéochromocytome ou une tumeur maligne primitive ou secondaire en fonction de la taille et de l'évolutivité, ces pathologies mesurant un ou plusieurs centimètres, là où un adénome de Conn est centimétrique et est très faiblement évolutif.

Conséquences physiopathologiques de l'hyperaldostéronisme

La présence d'un taux sérique élevé d'aldostérone entraîne une augmentation de la volémie (rétention hydrosodée) et du débit cardiaque, aboutissant à une élévation tensionnelle à résistances périphériques normales initialement. Secondairement, le pool sodé et le débit cardiaque se normalisent conjointement

à une élévation des résistances périphériques, ce qui aboutit à pérenniser l'HTA.

Il est démontré que les patients exposés de manière prolongée aux facteurs hyperplasiants, hypertrophiants et fibrosants que sont l'aldostérone et l'angiotensine II développent des atteintes cardiaque et artérielle spécifiques. L'hypertrophie ventriculaire gauche excentrique, facteur prédictif de morbi-mortalité cardiovasculaire, et l'altération de la paroi vasculaire (croissance vasculaire accrue par rapport au remodelage) sont plus importantes en cas d'hyperaldostéronisme que dans les hypertensions essentielles ou lors de phéochromocytomes [1, 2]. Cette relation forte entre altération des parois vasculaires et taux d'aldostérone plasmatique est confortée par une étude effectuée chez les patients hypertendus essentiels avec corrélation négative très forte entre la compliance artérielle, marqueur de rigidité artérielle, et le taux d'aldostérone plasmatique circulant, la compliance se dégradant proportionnellement au taux d'aldostéronémie [3].

Les patients porteurs d'un adénome de Conn présentent aussi des caractéristiques hémodynamiques particulières, comparativement aux hypertensions essentielles avec une augmentation de l'index systolique et non significative de l'index cardiaque [4].

Ces différents facteurs peuvent expliquer, au moins en partie, la plus grande prévalence des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques et de dissection aortique constatés dans les hyperaldostéronismes primaires par rapport aux hypertensions artérielles essentielles [5, 6].

Prévalence

La prévalence de l'hyperaldostéronisme primaire dans les services spécialisés est de 6 à 13 %, dont environ la moitié d'adénomes de Conn. Cette prévalence chute à moins de 1 % de la population des patients hypertendus [7].

Dépistage

Le retard au diagnostic est courant en cas d'hyperaldostéronisme primaire. Il est en moyenne de 5 à 10 ans après la découverte de l'hypertension artérielle [8]. Ce retard a plusieurs raisons, les principales étant la petite taille de l'adénome initialement, mais aussi la possibilité d'avoir une kaliémie normale basse, parfois au-delà de 3,8 mmol/L, n'orientant pas directement vers une HTA secondaire.

Cette HTA est souvent sévère (grade III) et résistante aux traitements principaux, avec un risque supplémentaire d'hypokaliémie majeure en cas d'utilisation de diurétiques thiazidiques, avec toutes les conséquences possibles sur les troubles du rythme cardiaque auriculaires mais aussi ventriculaires.

Le dépistage repose en cas d'HTA récente, et cela d'autant que le sujet est jeune entre 35 et 50 ans, sur une kaliémie < 3,8 mmol/L [9, 10]. Ce dosage a d'autant plus de valeur que le patient n'a pas de traitement interférant vers le haut ou le bas avec sa kaliémie (diurétiques excréteurs ou épargneurs de potassium, IEC, antagonistes de l'angiotensine 2), ni de régime sans sel strict ou de trouble digestif aigu (diarrhée ou vomissement). **Signalons enfin que l'hypokaliémie doit s'accompagner d'une kaliurèse inadaptée > 40 mmol/j.** En cas d'HTA résistante chez un patient observant, le dépistage est aussi indiqué. Dans ce cas, l'hypokaliémie oriente aussi, mais sans être discriminante. Enfin, la découverte fortuite d'une anomalie surrénalienne sur un examen morphologique poussera aussi les explorations à la recherche d'un hyperaldostéronisme et d'autres désordres hormonaux surrénaliens.

Démarche diagnostique

Le diagnostic d'hyperaldostéronisme repose sur le dosage de l'aldostérone et de la rénine active dans le sang, sans traitement antihypertenseur interférant avec le système rénine-angiotensine-aldostérone [11, 12]. Certains traitements sont possibles, comprenant les antihypertenseurs d'action centrale, les inhibiteurs calciques et les alphabloquants. Il est indiqué d'arrêter 15 jours les diurétiques, les bêtabloquants, les IEC, les antagonistes de l'angiotensine II et 6 semaines minimum la spironolactone en prescrivant un régime normalement salé.

Le diagnostic est positif si en position couchée l'aldostérone plasmatique est élevée avec une rénine active abaissée, voire effondrée, donc une élévation du rapport aldostérone plasmatique/rénine active. L'aldostérone urinaire des 24 heures peut aussi apporter une aide au diagnostic si elle est élevée. Il est important de réaliser **deux fois les mesures,** même si la première est pathologique du fait d'une fluctuation interindividuelle de l'aldostéronémie. Les seuils de positivité dépendent des différents laboratoires. Pour exemple, le ***tableau I*** donne les valeurs du laboratoire de biologie de l'Hôpital Georges Pompidou à Paris [13]. Le diagnostic positif se fait sur le rapport aldostérone/rénine en position couchée associé à l'élévation soit de l'aldostérone couchée, soit de l'aldostéronurie. Il est aussi possible de réaliser des tests de stimulation (en position debout) ou de freination de l'aldostérone (charge sodée ou test aux IEC) qui peuvent aider à distinguer d'une façon statistique l'adénome de l'hyperplasie, mais sur le plan individuel, ces dosages dynamiques n'apportent pas d'élément prédictif sur la curabilité chirurgicale de l'adénome.

En cas d'hyperaldostéronisme primaire biologique, le diagnostic final sera fait

Rénine active	habituellement < 5 mU/L
Aldostérone couchée	> 500 pmol/L (180 ng/L)
Aldostérone debout	> 550 pmol/L (200 ng/L)
Rapport aldostérone/rénine	64 pmol/mU soit 23 ng/mU soit 32 ng/ng pour une rénine au minimum fixée à 5 mU/m
Aldostéronurie des 24 heures	> 62 mmol/24 h

Tableau I.

après la réalisation d'un scanner centré sur les loges surrénales, avec des coupes fines (3 mm) et jointives, sans puis avec injection. Cet examen est le *gold standard* actuellement, et permet de mettre en évidence soit un nodule unilatéral en moyenne de 10 mm à 20 mm de diamètre, hypodense spontanément (< 10 UH) et se rehaussant discrètement de façon homogène après injection du contraste, en faveur d'un adénome de Conn (***fig. 1***), soit des surrénales de grandes tailles, supérieures à 6 mm, sans zone nodulaire bien différenciée, signant l'hyperplasie bilatérale (***fig. 2***). Mais il faut savoir que parfois, en cas d'hyperplasie, celle-ci peut être unilatérale ou nodulaire et, dans 10 % des cas, les surrénales ont une morphologie normale. Signalons enfin qu'une masse surrénalienne de plus de 30 mm doit faire évoquer en premier lieu une tumeur potentiellement maligne, soit un phéochromocytome, soit un corticosurrénalome et que chez les hypertendus essentiels, 2 à 5 % ont un incidentalome (tumeur non sécrétante).

Devant la rareté des adénomes de Conn (< 1 % des patients hypertendus) par rapport aux incidentalomes surrénaliens dans la population générale (2 %), il n'est pas légitime de demander un scanner chez les patients hypertendus en l'absence d'hyperaldostéronisme biologique. L'imagerie par résonance magnétique peut être une alternative à la tomodensitométrie, mais elle n'est effectuée qu'exceptionnellement, car elle n'apporte rien de plus au diagnostic.

En cas d'hyperaldostéronisme biologique franc, chez un patient jeune (moins de 55 ans) chez qui est indiquée une intervention (absence d'hyperplasie) ou quand l'imagerie ne montre pas nettement un adénome, il est indiqué (recommandé ou parfois nécessaire) de réaliser un cathétérisme des veines surrénales avec dosages étagés dans les veines surrénaliennes plus ou moins phlébographie surrénalienne. Cet procédure invasive, à risque iatrogène (hématome surrénalien, voire nécrose), permet de doser au plus près les stéroïdes (cortisol et aldostérone) afin de rechercher une latéralité de la sécrétion d'aldostérone. Ainsi, un rapport aldostérone/cortisol 5 fois supérieur d'un côté par rapport à l'autre est en faveur d'un adénome de Conn.

Traitement

L'objectif est double : bien sûr équilibrer le niveau tensionnel, mais surtout éviter les hypokaliémies chroniques responsables de troubles du rythme cardiaque.

En cas d'adénome de Conn, on peut proposer au patient une chirurgie principalement par laparoscopie (la chirurgie

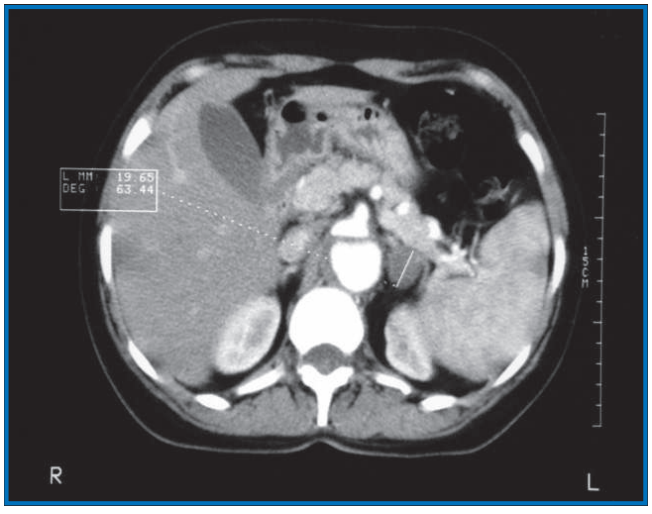

Fig. 1 : Scanner centré sur les surrénales : adénome de Conn de la surrénale gauche, mesuré à 19,65 mm de diamètre.

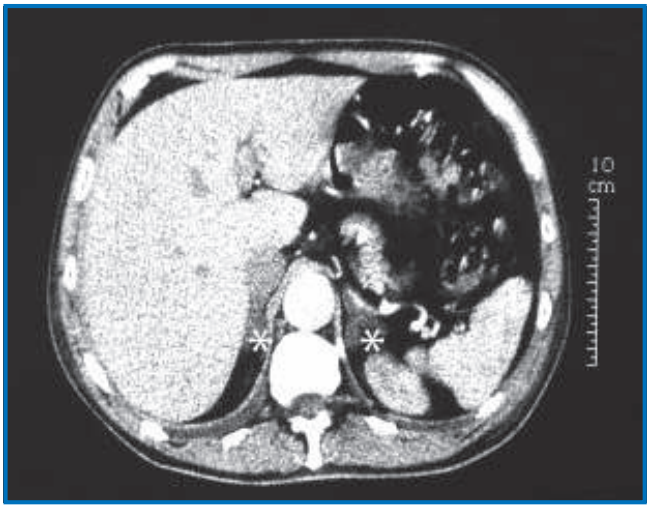

Fig. 2 : Scanner centré sur les surrénales : hyperplasie bilatérale (les surrénales sont localisées par des astérisques).

Démarches successives à entreprendre devant un patient hypertendu jeune ou avec une hypertension artérielle résistante

1. Eliminer les tableaux cliniques trompeurs : utilisation de réglisse ou apparentés, brassard inadapté chez les patients obèses, hypertension "blouse blanche", mauvaise observance.
2. Rechercher une hypokaliémie en supprimant les interférences médicamenteuses, principalement les anti-inflammatoires non stéroïdiens, diurétiques et laxatifs, le résultat positif orientera vers une suspicion d'hypertension artérielle secondaire.
3. S'orienter, selon la clinique, entre suspicion d'hyperaldostéronisme ou de phéochromocytome.
4. En cas de suspicion d'hyperaldostéronisme, distinguer par la clinique et les dosages hormonaux de rénine et d'aldostérone les hyperaldostéronismes primaires des secondaires.
5. En cas d'hyperaldostéronisme primaire, distinguer par une imagerie des surrénales l'adénome de Conn de l'hyperplasie bilatérale.
6. Enfin, chez un patient jeune (moins de 55 ans), chez qui une chirurgie peut être envisagée, et en cas d'adénome unilatéral ou dans les cas douteux mais avec un hyperaldostéronisme biologique franc, il est indiqué de réaliser un cathétérisme des veines surrénales afin de rechercher une latéralité de la sécrétion d'aldostérone avant d'adresser le patient au chirurgien.

conventionnelle par voie postérieure est de moins en moins réalisée), tout en lui précisant que le résultat sur la normalisation de son hypertension artérielle est aléatoire, nécessitant souvent le maintien d'un traitement au long cours [14]. Ainsi, **la chirurgie de l'adénome de Conn permet de guérir l'hypertension artérielle dans un tiers des cas, d'améliorer le contrôle tensionnel dans un autre tiers, les échecs étant surtout liés à l'âge et à l'ancienneté de l'hypertension artérielle** (guérison de l'hyperaldostéronisme biologique sans guérison clinique). L'effet sur l'hypokaliémie est le plus souvent favorable. Les risques opératoires dépendent de la latéralisation : hémorragique à droite, risque de pancréatite aiguë postopératoire par lésion de la queue du pancréas à gauche.

Si l'option chirurgicale n'est pas retenue, ou s'il s'agit d'une hyperplasie bilatérale surrénalienne, le traitement doit être médicamenteux. La spironolactone est le traitement de référence à la dose de 0,5 à 2 mg/kg/j afin de normaliser la kaliémie et la pression artérielle. Toutefois, les effets secondaires, dose-dépendants, sont fréquents et limitent l'utilisation des fortes posologies. Il s'agit de gynécomastie, d'impuissance chez l'homme, de perturbation du cycle menstruel et de frigidité chez la femme. La spironolactone est déconseillée pendant toute la grossesse, donc chez les femmes en âge de procréer.

En cas d'intolérance, plusieurs alternatives sont possibles :
– baisser la posologie de la spironolactone et introduire d'autres traitements antihypertenseurs selon les besoins à type d'inhibiteur calcique et/ou de diurétique en surveillant bien sûr la kaliémie,
– remplacer la spironolactone par de l'amiloride à la posologie de 10 à 30 mg/j pour débuter, molécule qui n'a pas les effets indésirables stéroïdiens.
– bien qu'il n'y ait pas d'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de l'hypertension artérielle ou de l'hyperaldostéronisme primaire par l'éplérénone (réservé aux patients insuffisants cardiaques en post-infarctus du myocarde), certains spécialistes hypertensiologues prescrivent cette molécule en dernier recours. Il existe alors un risque théorique de non remboursement pour le patient si un médecin conseil de l'Assistance Maladie décide d'expertiser le dossier.

En cas d'hypertension artérielle avec hyperaldostéronisme authentifié secondaire à un adénome de Conn avec preuve d'une sécrétion unilatérale d'aldostérone, il convient de discuter deux stratégies thérapeutiques possibles que sont l'option chirurgicale ou le traitement médicamenteux spécifique par anti-aldostérone. Le choix entre ces deux options n'est pas univoque et doit tenir compte :
– de l'ancienneté suspectée d'hyperaldostéronisme primaire. Plus important aura été le retard au diagnostic, moindre sera la probabilité de guérison de l'hypertension artérielle en postopératoire,
– de l'efficacité et de la tolérance des traitement spécifiques. La normalisation tensionnelle sous monothérapie spécifique par anti-aldostérone prédit la guérison postopératoire de l'hypertension artérielle, mais, d'un autre côté, rend l'option pharmacologique plus attractive,
– de la volonté de grossesse chez la femme jeune, plaidant en faveur de l'option chirurgicale,
– finalement, des préférences du patient, lorsque ces deux options restent envisageables.

Cas particulier

En cas d'hyperaldostéronisme primaire familial ou bien d'hypertension artérielle familiale à début précoce, il faut penser à une hypertension sensible à la déxaméthasone dont le diagnostic se fait par la recherche du gène hybride de l'aldostérone synthase. Cette aldostérone synthase chimérique va contribuer à synthétiser de l'aldostérone en excès, mais aussi du 18-hydroxycortisol et du 18-oxocortisol [15]. C'est une maladie rare, avec un âge au diagnostic de l'hypertension vers 18 ans, une kaliémie

"normale basse", une aldostéronémie normale mais une rénine active abaissée. Il est important de savoir que cette hypertension artérielle se traite par corticoïdes.

Conclusion

Bien que la prévalence des hyperaldostéronismes primaires soit d'environ 1 % des patients hypertendus, et que le diagnostic soit souvent tardif, ceux-ci représentent une cause curable. Il est donc indispensable d'en faire le diagnostic, le plus souvent évoqué en cas d'hypokaliémie, bien que celle-ci ne soit pas systématiquement retrouvée.

Actuellement, les stratégies de prise en charge de cette hypertension artérielle secondaire sont bien codifiées. Elles permettront de différencier les étiologies potentiellement à confier au chirurgien, de celles à traiter par spironolactone, la surrénalectomie unilatérale n'étant pas systématique, même en cas d'adénome de Conn authentifié. Il est important de retenir que les risques encourus ne sont pas uniquement les conséquences cardiovasculaires et rénales de l'hypertension artérielle, mais aussi les troubles du rythme cardiaque.

Bibliographie

1. Koren mj, Devereux RB, Casale PN *et al.* Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*, 1991 ; 114 : 345-352.
2. Tanabe A, Naruse M, Naruse K *et al.* Left ventricular hypertrophy is more prominent in patients with primary aldosteronism than in patients with other types of secondary hypertension. *Hypertension Res*, 1997 ; 20 : 85-90.
3. Blacher J, Amah G, Girerd X *et al.* Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemie arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens*, 1997 ; 10 : 1326-1334.
4. Amah G, Blacher J, Girerd X *et al.* Syndrome de Conn. Etude de l'hémodynamique cardiovasculaire systémique après traitement médical par spironolactone et après traitement chirurgical. *Presse Med*, 1997 ; 26 : 1372-1377.
5. Takeda R, Matsubara T, Miyamori I *et al.* Vascular complications in patients with aldosterone producing adenoma in Japan : comparative study with essential hypertension. The Research Committee of Disorders of Adrenal Hormones in Japan. *J Endocrinol Invest*, 1995 ; 18 : 370-373.
6. Beevers DG, Brown JB, Fraser R *et al.* Renal abnormalities and vascular complications in primary hyperaldosteronism. Evidence on tertiary hyperaldosteronism. *Q J Med*, 1976 ; 179 : 401-410.
7. Lund JO, Nielsen MD, Giese J Prevalence of primary aldosteronism. *Acta Med Scand*, 1981 ; 646 (Suppl.) : 54-57.
8. Milliez P, Girerd X, Plouin PF *et al.* Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*, 2005 ; 45 : 1243-1248.
9. 2007 Guidelines for the management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J*, 2007, 28 : 1462-1536.
10. Prise en charge des patients atteints d'hypertension essentielle – Actualisation 2005 de la Haute Autorité de Santé (HAS), **www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil**
11. Giacchettia G, Ronconia V, Lucarellia G *et al.* Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism : need for a standardized protocol. *J Hypertens*, 2006 ; 24 : 737-745.
12. Funder JW, Carey RM, Fardella C *et al.* Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism : an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008 ; 93 : 3266-3281.
13. Plouin PF, Amar L, Chatellier G. Trends in the prevalence of primary aldosteronism, aldosterone-producing adenomas, and surgically correctable aldosterone-dependent hypertension. *Nephrol Dial Transplant*, 2004 ; 19 : 774-777.
14. Henry JF, Denizot A, Puccini M *et al.* Laparoscopic surgery of adrenal glands : indications and limits. *Ann Endocrinol*, 1996 ; 57 : 520-525.
15. McMahon GT, Dluhy RG. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Cardiol Rev*, 2004 ; 12 : 44-48.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.