

CONCEPTS ACTUELS DE L'HYPERALDOSTÉRONISME PRIMAIRE

L. VROONEN (1), J.M. KRZEZINSKI (2), E. HAMOIR (3), S. MAWEJA (3), A. BECKERS (4)

RÉSUMÉ : Au cours des dernières années, l'intérêt porté au dépistage et au traitement de l'hyperaldostéronisme primaire (AP) s'est accru. Cette pathologie, autrefois considérée comme rare, est responsable d'une hypertension artérielle réfractaire aux traitements et de complications cardiovasculaires sévères. La mise au point d'un AP doit être réalisée en plusieurs étapes : dépistage, confirmation, puis cathétérisme veineux étagé. Si cette mise au point peut paraître fastidieuse, elle permet d'orienter avec précision l'étiologie de l'AP et de traiter le patient en conséquence permettant ainsi un meilleur contrôle de la pression artérielle, de la qualité de vie et, dans certains cas, une guérison de l'HTA.

MOTS-CLÉS : Hypertension - Aldostérone - Rénine - Dosage veineux étagé

CURRENT OPINION ON PRIMARY ALDOSTERONISM

SUMMARY : In recent years, a greater interest has been focused on primary aldosteronism (PA), which shows a higher prevalence rate than previously thought. The consequences of PA are life threatening such as a refractory hypertension with serious cardiovascular damages. The evaluation of a suspected PA should follow a step-by-step approach (screening test, then confirmatory test and, in some cases, adrenal venous sampling). This protocol may seem tedious, but it allows an accurate etiologic diagnosis that leads to an appropriate therapy with better blood pressure control, improvement of quality of life, and, in some cases even, cure of hypertension.

KEYWORDS : Hypertension - Aldosterone - Renin - Adrenal venous sampling

INTRODUCTION

Longtemps considéré comme une pathologie rare, l'hyperaldostéronisme primaire a vu récemment sa prévalence réévaluée à la hausse. Ainsi, considère-t-on que jusque 13% des patients adressés pour mise au point d'une HTA sévère en seraient atteints, ce qui propulse cette pathologie à la première place parmi les causes d'hypertension secondaire. Plus d'un tiers de ces 13% seront redevables d'une intervention chirurgicale potentiellement curatrice, les autres patients bénéficiant d'une thérapeutique ciblée. Récemment, des critères de dépistage ont été mis en place afin d'optimiser la prise en charge de ces hypertensions potentiellement curables. L'HTA de l'hyperaldostéronisme primaire (AP) est souvent réfractaire aux traitements classiques de l'HTA, sévère et à risque de complications si elle perdure longtemps. Un diagnostic rapide et précis est donc souhaitable afin d'orienter la prise en charge vers une thérapeutique adaptée à l'étiologie.

HISTORIQUE

C'est en 1954 que le premier cas d'AP fut suspecté. J.W. Conn, alors professeur de Méde-

cine Interne à l'Université de Michigan, s'intéressait aux mécanismes d'adaptation des êtres vivants aux fortes chaleurs. Il suspectait l'implication d'une hormone surrénalienne responsable d'une rétention hydrosodée. Il fut appelé à se pencher sur un cas d'hypertension réfractaire survenant chez une jeune patiente de 34 ans, présentant une histoire de crampes musculaires, tétanie et faiblesse généralisée évoluant depuis sept années (1). A ce tableau venait s'ajouter une HTA depuis 4 ans. L'exploration complémentaire rapporta, outre l'HTA, une alcalose métabolique avec hypokaliémie et légère hypernatrémie. Convaincu de l'origine surrénalienne, J.W. Conn programma une surrénalectomie bilatérale en date du 10 décembre 1954. Au plus grand plaisir de l'équipe médicale, la laparotomie révéla une masse surrénalienne droite de 13 grammes, permettant de ne réaliser qu'une surrénalectomie unilatérale. Les suites postopératoires furent spectaculaires, avec normalisation des paramètres biologiques et tensionnels de la patiente.

PRÉVALENCE

L'hyperaldostéronisme primaire était, jusqu'il y a peu, considéré comme une pathologie rare, certaines études rapportant une prévalence aux alentours de 10% des patients hypertendus (3, 4). Les études récentes sont cependant en faveur d'une progression de cette prévalence. Ainsi, une publication l'évalue à 20% en présence d'une hypertension réfractaire (2), reproduisant ainsi celle présumée initialement par J.W. Conn.

1) Chef de Clinique Adjoint, 4) Chef de Service, Service d'Endocrinologie, CHU Liège.

2) Chef de Service, Service de Néphrologie, CHU Liège.

3) Chef de Clinique, Service de Chirurgie des Glandes Endocrines, CHU Liège.

Cette évolution est probablement expliquée par les nouveaux moyens de dépistage et, particulièrement, par sa recherche, même en l'absence d'une hypokaliémie, en cas d'HTA difficile à contrôler par les médicaments classiques (5). La prévalence réelle de l'hyperaldostéronisme primaire souligne l'importance d'un dépistage systématique à appliquer dans tous les cas de présomption sérieuse sur l'existence de cette étiologie.

DÉPISTAGE

Si les effets délétères d'une hypertension au long cours sur le système cardiovasculaire sont connus, des effets néfastes directs de l'excès d'aldostérone ont été plus récemment mis en évidence (6). Les directives récemment publiées (7) suggèrent le dépistage d'un AP chez les patients présentant :

1. une HTA modérée à sévère (stade 2 ou stade 3),
2. une HTA résistante aux traitements anti-hypertenseurs,
3. une HTA associée à une hypokaliémie (qu'elle soit consécutive à une prise de diurétiques ou non),
4. une HTA associée à la présence d'un incidentalome surrénalien, une HTA associée à une histoire familiale d'HTA ou d'accident vasculaire cérébral chez un jeune (< 40ans)
5. l'association d'une HTA avec un parent du premier degré atteint d'un hyperaldostéronisme (Tableau I).

Chez ces patients suspects, le dépistage sera ainsi effectué par la mesure, de préférence le matin et en ambulatoire, de la concentration plasmatique en aldostérone (PAC), de l'activité rénine plasmatique (PRA) et du rapport PAC/PRA (aldostérone / activité rénine plasmatique ratio – ARR). Le prélèvement doit être effectué selon des conditions particulières (prélèvement sur glace) et en l'absence d'interférence médicamenteuse (Tableau II). Les kits utilisés jouent également un rôle dans le dosage de l'activité rénine (8).

Le rapport PAC/PRA offre une approche simple de dépistage de l'hyperaldostéronisme, mais il ne permet pas, à lui seul, d'affirmer de façon définitive la présence de celui-ci. Un résultat

TABLEAU I. STADES DE L'HTA

Stade 1 : P1 > 140 - 159/90 - 99mm Hg
Stade 2 : PA > 160 - 179/100 - 109mm Hg
Stade 3 : >180/110mm Hg

positif conduira à une épreuve de confirmation de l'hyperaldostéronisme.

ÉPREUVE DE CONFIRMATION

Une fois le diagnostic d'hyperaldostéronisme suspecté (ARR>30 et aldostérone plasmatique ≥ 15 ng/dl), il convient de confirmer l'existence d'un réel hyperaldostéronisme primaire, le taux de faux positifs pouvant être significatif.

Plusieurs modalités peuvent être envisagées pour réaliser un test de confirmation.

LE TEST À LA FLUOROHYDROCORTISONE

Ce test consiste en la prise de fluorohydrocortisone (0,4mg/j) en association avec du NaCl (12g/j) pour une durée de 3 jours. Au cours du test, l'hypokaliémie est fréquente. Dès lors, une surveillance biologique stricte et une supplémentation potassique orale sont nécessaires. La surcharge hydrosodée peut également majorer l'HTA. Pour ces raisons, le test est réalisé au cours d'une courte hospitalisation. Le dosage, au 4^{ème} jour, de l'aldostérone permet de confirmer l'hyperaldostéronisme lorsque les taux plasmatiques d'aldostérone subsistent au-delà de 6 ng/d. Ce test constitue à l'heure actuelle le test de confirmation de choix en cas de dépistage positif.

TABLEAU II. PRINCIPALES MÉDICATIONS POUVANT INTERFÉRER AVEC LE DOSAGE DE L'ARR

Facteur	Effets sur l'aldostéronémie	Effets sur la rénine	Effet sur ARR
Médicaments			
Bêta-bloquants	↓	↓↓	↑ (FP)
Alpha-2 agoniste (clonidine et méthyl dopa)	↓	↓↓	↑ (FP)
Diurétiques	↓	↑↑	↓ (FN)
Diurétiques d'épargne potassique	↑	↑↑	↓ (FN)
IECs	↓	↑↑	↓ (FN)
Sartans	↓	↑↑	↓ (FN)
Anti-calciques	↓ ou →	↑	↓ (FN)
Hypokaliémie	↓	↑ ou →	↓ (FN)

(FN) : faux négatif
(FP) : faux positif
ARR : rapport aldostérone/activité rénine

LE TEST DE SURCHARGE SALÉE IV

Une perfusion de 2 litres de liquide physiologique (NaCl 0,9%) est administrée en 4 heures, soit avec un débit de 500cc/h. L'aldostérone plasmatique est mesurée à la fin du test. Un taux supérieur à 10ng/dl confirme l'hyperaldostérone alors qu'un taux inférieur à 5ng/dl élimine cette hypothèse diagnostique. Ce test, proposé comme alternative au premier et éprouvé par une étude récente (10, 11), comporte comme risque potentiel une surcharge intravasculaire brutale chez des patients prédisposés à une dysfonction cardiaque ou rénale. A ce titre, ceci constitue une contre-indication relative, particulièrement chez des patients fortement hypertendus (10).

TEST DE FREINAGE AU CAPTOPRIL

Ce test n'étant pas répandu, il doit rester réservé aux cas susceptibles de ne pas supporter une surcharge volumique intravasculaire importante. Une mesure de l'ARR est effectuée 2 heures avant et 2 heures après l'administration de 25 mg ou 50 mg de captopril (12-14). Une valeur d'ARR supérieure à 40 est considérée comme positive. Ce test présente une faible sensibilité (15).

DU DÉPISTAGE À L'ÉTIOLOGIE : VERS UN TRAITEMENT ADAPTÉ

Une fois la confirmation de l'hyperaldostérone obtenue, la réalisation d'une imagerie surrénalienne permet d'évaluer l'existence éventuelle de nodules. Il n'existe cependant pas de corrélation directe entre la présence d'une dégénérescence nodulaire surrénalienne et son implication dans l'excès d'aldostérone. En effet, la prévalence des incidentalomes surrénaliens, masses découvertes fortuitement, est de l'ordre de 2 à 10% dans la population générale adulte et augmente avec l'âge du patient. Le cathétérisme veineux surrénalien qui permettra de démontrer une sécrétion latéralisée de l'aldostérone est donc indispensable au choix de l'option thérapeutique (16).

Parmi les méthodes iconographiques disponibles, le scanner surrénalien en coupes fines présenterait une sensibilité de 50%, soit un résultat supérieur à l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (17, 18). La RMN conserve cependant son intérêt dans les cas pour lesquels le scanner est contre-indiqué. La scintigraphie au nor-iodocholestérol occupe une place anecdotique dans l'évaluation des hyperaldostéronismes primaires (19). D'ailleurs, ce traceur n'est plus disponible actuellement sur notre marché.

La recherche étiologique précise de l'hyperaldostérone primaire est indispensable pour la prise en charge et la mise en route d'une thérapeutique adaptée, chirurgicale ou médicamenteuse (Tableau III).

*LES FORMES SPORADIQUES**L'hyperaldostérone idiopathique (IHA)*

Considérée auparavant comme la cause principale d'hyperaldostérone primaire, son implication a été réévaluée à la baisse depuis l'introduction plus systématique du cathétérisme surrénalien veineux dans la mise au point des hyperaldostéronismes primaires. Sa prévalence reste malgré tout majoritaire dans l'étiologie de l'AP (plus de 50% des cas). Autrefois, un test de posture était réalisé afin d'effectuer la distinction entre un IHA et un adénome producteur d'aldostérone (APA), réputé alors pour présenter un rythme de sécrétion circadien, dépendant de l'ACTH et non de l'angiotensine. Cette caractérisation des APAs n'est cependant pas absolue; nombre d'entre eux présentent en effet une réponse positive à la stimulation par l'angiotensine. Ceci confirme une nouvelle fois l'importance d'un cathétérisme veineux étagé. La cause des IHAs est inconnue et leur traitement est médical.

L'adénome producteur d'aldostérone (APA)

Ce sous-type comprend le cas décrit par J.W. Conn. Il constituerait, selon les sources, de 28% à 50% des sous-types d'hyperaldostérone primaire (21, 22). Cette forme d'HTA est curable par traitement chirurgical. Le diagnostic est posé sur base d'un hyperaldostérone primaire confirmé et, la plupart du temps, sur base d'un cathétérisme veineux étagé permettant de mettre en évidence une latéralisation dans la sécrétion d'aldostérone. Cet examen constitue probablement le «gold standard» car, vu la prévalence importante des incidentalomes surrénaliens, l'observation d'une lésion surrénalienne en imagerie conventionnelle ne peut être considérée comme garante d'un adénome sécrétant (23). La technique est cependant délicate, le cathétérisme

TABLEAU III. TRAITEMENT DE L'HYPERALDOSTÉRONISME EN FONCTION DE L'ÉTIOLOGIE

Diagnostic étiologique

- Le traitement dépend de l'étiologie :
- * Adénome producteur d'aldostérone → Chirurgie
- * Hyperaldostérone idiopathique → Médical - antiHTA
- * Hyperaldostérone familiale type 1(FH-1) → Médical - DXMS
- * Carcinome surrénalien → Chirurgie

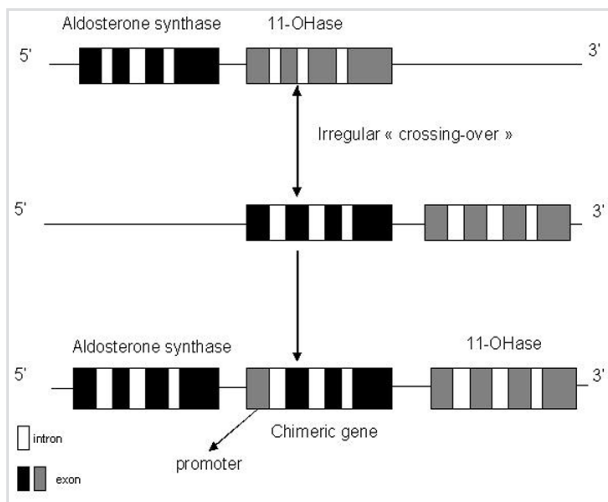


Figure 1. Anomalies génétiques de l'hyperaldostéronisme familial de type 1

de la veine surrénalienne droite étant, pour des raisons anatomiques, souvent difficile. Comme mentionné précédemment, les études de posture ne sont que de peu d'intérêt pour différencier un APA d'une BAH.

LES FORMES FAMILIALES

L'hyperaldostéronisme familial de type 1 (FH-1 ou GRA)

Décrit par Sutherland en 1966, cet hyperaldostéronisme se transmet de manière autosomique dominante. Il est responsable de moins de 1% des cas d'hyperaldostéronisme primaire. Cette pathologie, également appelée «Glucocorticoid Remediable Aldosteronism», trouve son origine au niveau génétique. Les personnes atteintes sont porteuses d'un gène chimérique (Fig. 1) aboutissant à l'expression ectopique de l'aldostérone synthase dans la zone fasciculée de la glande surrénale. Le gène hybride possède ainsi la partie promotrice du gène CYP11B1 (codant pour la 11 bêta-hydroxylase type 1), sensible à l'Adrenocorticotropin Hormone (ACTH), et la partie codante du gène CYP11B2 (codant pour l'aldostérone synthase). Ceci conduit à une synthèse excessive, dépendante de l'ACTH, de l'aldostérone dans la zone fasciculée. Cliniquement, les patients présentent une hypertension artérielle sévère précoce, un tableau biologique d'hyperaldostéronisme primaire d'intensité variable et un taux anormalement élevé de dérivés 18-oxo et 18-hydroxy du cortisol. Le diagnostic est suspecté face aux résultats des tests de freinage à la dexaméthasone et est posé sur l'étude génétique. Le traitement fait intervenir la dexaméthasone de façon à réduire les taux d'ACTH.

L'hyperaldostéronisme familial de type 2 (FH-2)

Les aspects génétiques de ce syndrome sont actuellement inconnus et impliqueraient un locus situé sur le chromosome 7p22 (20). Il se distingue du FH-1 par l'absence de freinage suite à l'administration de dexaméthasone. Le diagnostic est suggéré par la présence, au sein d'une même famille, d'au moins deux personnes atteintes d'un hyperaldostéronisme primaire. La transmission verticale laisse penser à une atteinte autosomique dominante. Le tableau clinique comprend donc un hyperaldostéronisme familial avec présence d'une hyperplasie bilatérale des surrénales, d'un adénome surrénalien producteur d'aldostérone ou de l'association des deux. Le traitement de cette forme d'hyperaldostéronisme est souvent médical.

L'hyperaldostéronisme familial de type 3 (FH-3)

Cette forme familiale décrite récemment (25) est caractérisée par une hypertension artérielle sévère survenant durant l'enfance, une hypokaliémie marquée et des répercussions dramatiques de l'HTA, notamment au niveau cardiaque. Cette forme d'hyperaldostéronisme ne répond pas aux traitements médicamenteux agressifs et nécessite une surrénalectomie bilatérale. L'analyse anatomopathologique des surrénales révèle une hyperplasie de la zone fasciculée sans adénome individualisé.

Hyperaldostéronisme et Néoplasie Endocrinienne Multiple Type 1

Cette association rare a été décrite pour un cas de 67 ans (26). La patiente présentait une hyperparathyroïdie associée à un goitre multinodulaire, à un adénome à prolactine et à un APA. L'étude génétique confirmait la perte d'hétérozygotie pour la région 11q13, impliquée dans la NEM 1.

TRAITEMENT

Le traitement de l'hyperaldostéronisme dépendra de l'étiologie (Tableau III).

Ainsi, le geste chirurgical sera curateur en cas d'adénome producteur d'aldostérone, mais peut également être envisagé en cas d'hyperplasie bilatérale, si une latéralisation significative de production d'aldostérone est mise en évidence par le cathétérisme veineux étagé. Dans ce cas en effet, ce geste permettra un meilleur contrôle ultérieur de l'HTA par un traitement médicamenteux par antagonistes de l'aldostérone.

Enfin, les formes familiales nécessitent un traitement spécifique, par dexaméthasone pour

le FH-1 ; par antagonistes de l'aldostérone pour le FH-2 et par chirurgie pour le FH-3.

CONCLUSION

Les hyperaldostéronismes primaires constituent une étiologie importante des hypertensions endocriniennes, particulièrement celles réfractaires au traitement et source de complications cardiovasculaires et rénales graves. Leur prévalence moyenne se situerait, selon les études, aux alentours de 10%. Cette prévalence implique la recherche de cette étiologie dans certains cas de figure repris dans les directives du JCEM publiées en 2006, soulignant l'importance du cathétérisme veineux étagé. La mise au point d'un hyperaldostéronisme primaire doit toujours faire intervenir plusieurs arguments anamnestiques, biologiques et iconographiques. Elle doit toujours suivre une exploration par étapes successives (dépistage, confirmation, recherche étiologique). Cette approche est indispensable pour préciser l'étiologie responsable de l'hyperaldostéronisme et permettre ainsi une approche thérapeutique ciblée, potentiellement curatrice dans certains cas.

BIBLIOGRAPHIE

- Conn JW.— Presidential address. Part I. Painting background. Part II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med*, 1955, **45**, 3-17.
- Gonzaga CC, Calhoun DA.— Resistant hypertension and hyperaldosteronism. *Curr Hypertens Rep*, 2008, **10**, 496-503.
- Lim PO, Rodgers P, Cardale K, et al.— Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary-care population. *Lancet*, 1999, **353**, 40.
- Loh KC, Koay ES, Khaw MC, et al.— Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000, **85**(8), 2854-2859.
- Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al.— Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, **89**, 1045-1050.
- K. Gaddam, E. Pimenta, S. Husain, D. Calhoun. Aldosterone and Cardiovascular Disease Current Problems in Cardiology, 2009, **34**, 51-84.
- 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.
- Sealey JE, Gordon RD, Mantero F.— Plasma renin and aldosterone measurements in low rennin hypertensive states. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2005, **16**, 86-91.
- Lim PO, Farquharson CA, Shiels P, et al.— Adverse cardiac effects of salt with fludrocortisone in hypertension. *Hypertension*, 2001, **37**, 856-861.
- Mulatero P, Milan A, Fallo F.— Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, **91**, 2618-2623.
- Holland OB, Brown H, Kuhnert L, et al.— Further evaluation of saline infusion for the diagnosis of primary aldosteronism. *Hypertension*, 1984, **6**, 717-723.
- Lyons DF, Kem DC, Brown RD, Hanson CS, Carollo ML.— Single dose captopril as a diagnostic test for primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983, **57**, 892-896.
- Racine MC, Douville P, Lebel M.— Functional tests for primary aldosteronism: value of captopril suppression. *Curr Hypertens Rep*, 2002, **4**, 245-249.
- Rossi E, Regolisti G, Negro A, et al.— High prevalence of primary aldosteronism using postcaptopril plasma aldosterone to renin ratio as a screening test among Italian hypertensives. *Am J Hypertens*, 2002, **15**, 896-902.
- Hambling C, Jung RT, Gunn A, et al.— Re-evaluation of the captopril test for the diagnosis of primary hyperaldosteronism. *Clin Endocrinol*, 1992, **36**, 499-503.
- Gordon RD, Stowasser M, Rutherford JC.— Primary Aldosteronism: Are We Diagnosing and Operating on Too Few Patients? *World J Surg*, 2001, **25**, 941-947.
- Magill SB, Raff H, Shaker JL, et al.— Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**, 1066-1071.
- Doppman JL, Gill JR.— Hyperaldosteronism : sampling the adrenal veins. *Radiology*, 1996, **198**, 309-312.
- Mansoor GA, Malchoff CD, Arici MH, et al.— Unilateral adrenal hyperplasia causing primary aldosteronism : limitations of I-131 norcholesterol scanning. *Am J Hypertens*, 2002, **15**, 459-464.
- Lafferty AR, Torpy DJ, Stowasser M, et al.— A novel genetic locus for low renin hypertension : familial hyperaldosteronism type II maps to chromosome 7 (7p22). *J Med Genet*, 2000, **37**, 831-835.
- Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al.— Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, **89**, 1045-1050.
- Young WF Jr.— Primary aldosteronism : management issues. *Ann NY Acad Sci*, 2002, **970**, 61-76.
- Young WF, Stanson AW, Thompson GB, et al.— Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery*, 2004, **136**, 1227-1235.
- Solar M, Ceral J, Krajina A, et al.— Adrenal Venous Sampling : where is the aldosterone disappearing to? *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2009.
- Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV, et al.— A Novel Form of Human Mendelian Hypertension Featuring Nonglucocorticoid-Remediable Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, **93**, 3117-3123.
- Beckers A, Abs R, Willems PJ, et al.— Aldosterone-secreting adrenal adenoma as part of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) : loss of heterozygosity for polymorphic chromosome 11 deoxyribonucleic acid markers, including the MEN1 locus. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, **75**, 564-570.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr L. Vroonen, Service d'Endocrinologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : lvroonen@chu.ulg.ac.be