



Hyperaldostéronisme primaire

Dès l'âge de 45 ans, plus de 50% de la population souffre d'hypertension artérielle (HTA). L'étiologie la plus fréquente d'HTA est l'HTA essentielle. Cependant dans certaines situations, par exemple en présence d'une HTA sévère ou réfractaire, ou d'une hypokaliémie, il faut rechercher une origine secondaire. L'hyperaldostéronisme primaire en est la cause la plus fréquente. Cet article a pour but de revoir les causes d'hyperaldostéronisme, la démarche diagnostique et le traitement.

Rev Med Suisse 2011 ; 7: 1736-42

**I. Chatton
Chambaz
A. Pechère-
Bertschi**

Dr Isabelle Chatton Chambaz
Service d'endocrinologie, diabétologie,
nutrition et hypertension
Département des spécialités
Dr Antoinette Pechère-Bertschi
Unité d'hypertension
HUG, 1211 Genève 14
isabelle.chatton@hcuge.ch
antoinette.pechere@hcuge.ch

Primary hyperaldosteronism

After the age of 45 years more than 50% of the population will suffer from hypertension. The most common etiology is primary hypertension; however, in cases of severe or refractory hypertension, one should always look for secondary causes. Primary hyperaldosteronism will be the most common etiology. We will review the causes of hyperaldosteronism and discuss its diagnosis, algorithms and treatment.

INTRODUCTION

L'hyperaldostéronisme primaire est un syndrome décrit par Conn en 1955, qui est caractérisé par une hypertension (HTA) associée ou non à une hypokaliémie, causé par une sécrétion autonome inappropriée d'aldostérone avec suppression du taux de rénine. Il s'agit d'une maladie dont la prévalence a été sous-estimée par le passé (environ 1%), mais qui concerne près de 10% des patients hypertendus¹ et qui augmente la morbidité cardiovasculaire indépendamment de l'hypertension artérielle.

ÉTIOLOGIE

L'hyperaldostéronisme est causé par un adénome (30%) uni ou bilatéral (figures 1A et B), ou une hyperplasie surrénalienne (70%) qui est souvent bilatérale, mais qui peut être unilatérale.² D'autres causes plus rares peuvent entraîner une hypersécrétion d'aldostérone telles que l'hyperaldostéronisme familial (*glucocorticoid remediable aldosteronism*, GRA), qui comprend trois variantes et qui est transmis par voie autosomale dominante (< 1%). A noter que le type le plus fréquent d'hyperaldostéronisme primaire familial se traite avec des glucocorticoïdes, contrairement aux autres types et aux autres formes d'hyperaldostéronisme. Il existe également des tumeurs de l'ovaire ou des carcinomes surrénaliens qui sécrètent de l'aldostérone. Il est important de définir l'étiologie de l'hyperaldostéronisme, car les atteintes unilatérales peuvent être traitées par chirurgie avec succès, tandis que les atteintes bilatérales sont traitées par médicaments.

PHYSIOPATHOLOGIE

Ces différentes étiologies vont entraîner une sécrétion autonome d'aldostérone, inhibant la rénine, et activant la réabsorption de sodium par la pompe NaK-ATPase du côté basolatéral de la cellule principale du canal collecteur rénal, et réabsorption du sodium par le canal sodique ENaC du côté apical. Ceci génère une hypernatrémie modérée, avec une hypertension artérielle, une hypokaliémie et une alcalose métabolique. L'aldostérone se fixe sur un récepteur nucléaire minéralocorticoïde régulant la transcription génique et l'excrétion sodique au niveau des cellules épithéliales du néphron distal. Cependant, des récepteurs minéralocorticoïdes ont été également identifiés au niveau des fibroblastes, des

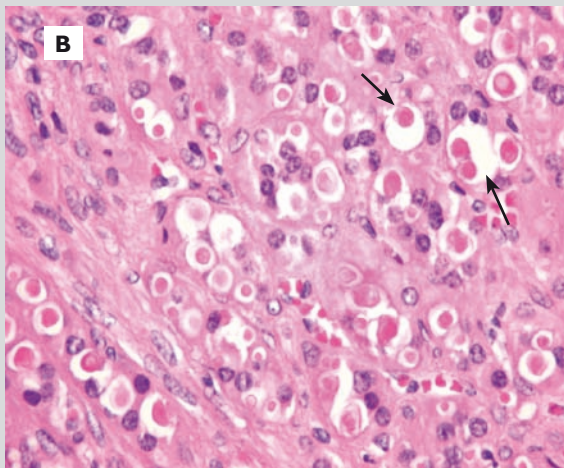


Figure 1. Adénome de Conn

Dr Pusztaszeri, Service de pathologie clinique, HUG, Genève.

A. Status après surrénalectomie avec mise en évidence d'un nodule de 1,2x0,8x1,1 cm correspondant à un adénome de Conn (flèches rouges).
B. Coupe histologique avec cellules de grande taille au cytoplasme éosinophile, avec un noyau régulier à chromatine finement granulaire. Nombreuses inclusions éosinophiliques intracytoplasmiques entourées par un halo clair correspondant à des corps de spironolactone (flèches noires), observés typiquement dans les adénomes produisant de l'aldostérone après traitement par spironolactone.

cardiomyocytes, des cellules musculaires lisses et squelettiques, des adipocytes, ainsi qu'au niveau du foie, du rein et des intestins. L'aldostérone induit sur ces cellules des effets non génomiques dont les implications physiologiques et physiopathologiques ne sont pas encore connues. L'aldostérone en excès induit des dommages cardiovasculaires indépendants de la pression artérielle. Des études ont démontré notamment une augmentation de l'épaisseur intima-média des vaisseaux,³ une diminution de la fonction endothéliale,⁴ une augmentation de l'épaisseur du ventricule gauche,⁵ une diminution de la fonction diastolique, des taux élevés en IL-6,⁶ une fibrose augmentée de certains tissus, ainsi qu'une excrétion d'albumine urinaire plus élevée.¹ De plus, il y aurait une relation entre la toxicité de l'aldostérone et un régime riche en sel. Dans une étude récente de du Cailar et coll.,⁷ il a été démontré que l'aldostérone requiert la présence de sel pour exprimer son effet délétère sur le cœur. Au total, la morbidité cardiovascu-

laire est augmentée chez les patients souffrant d'hyperaldostéronisme par rapport aux patients ayant une HTA essentielle, avec une prévalence pour les événements cardiovasculaires plus importante (35% versus 11% chez les patients avec une HTA essentielle).⁸ Il est donc primordial d'identifier les patients ayant un hyperaldostéronisme primaire afin de leur proposer un traitement spécifique et intervenir avant l'apparition des complications.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Les éléments qui doivent alerter le clinicien sont énumérés dans le **tableau 1**. A noter que l'hypokaliémie ne survient que chez 9-37% des hyperaldostéronismes primaires, et n'est donc pas un prérequis au diagnostic. La probabilité d'avoir un hyperaldostéronisme primaire lorsqu'on est face à une hypertension résistante au traitement, est de l'ordre de 20%. Une hypertension apparaissant chez le jeune adulte et/ou la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) avant l'âge de 50 ans, une anamnèse familiale positive pour un hyperaldostéronisme primaire sont des éléments pour une atteinte génétique. Des études récentes ont également montré que le fait d'avoir des atteintes cardiovasculaires précoces, un syndrome d'apnée du sommeil, une obésité, augmente le risque de retrouver un hyperaldostéronisme, possiblement en lien avec une augmentation de la résistance à l'insuline.⁹ L'aldostérone augmenterait la production de médiateurs de l'inflammation, de ROS (*reactive oxygen species*) entraînant un stress oxydatif, la production de sérines kinases qui vont altérer le signal par le récepteur de l'insuline, le transport et l'utilisation de glucose.¹⁰ L'aldostérone aurait également un effet délétère sur la cellule bêta¹⁰ et augmenterait la production de glucose au niveau du foie.¹¹ Cependant, ces diverses observations ont été démontrées principalement sur des études in vitro et animales, il manque encore de larges essais cliniques, randomisés sur le sujet.

Test de dépistage

Devant un ou plusieurs de ces éléments, il faut alors réaliser un dosage de l'aldostérone et de l'activité de la rénine plasmatique (utilisée dans la plupart des études contrairement à la rénine directe) et calculer le rapport aldostérone/

Tableau 1. Conditions requérant une recherche d'hyperaldostéronisme chez un patient hypertendu¹⁶

HTA: hypertension artérielle; AVC: accident vasculaire cérébral.

- Hypokaliémie (spontanée ou induite par des diurétiques)
- Hypertension artérielle résistante; hypertension de grade 2 ou 3
- HTA précoce et/ou AVC (< 50 ans)
- Parents du premier degré avec un hyperaldostéronisme primaire
- Présence d'une masse surrénalienne (incidentalome)
- Atteinte d'organe cible (hypertrophie ventricule gauche, dysfonction diastolique, bloc atrioventriculaire, athérosclérose carotidienne, microalbuminurie, dysfonction endothéliale) particulièrement en cas d'atteinte disproportionnée par rapport à la sévérité de l'HTA



rénine. En présence d'un taux d'aldostérone élevé (normes utilisées aux HUG (Hôpitaux universitaires de Genève): > 18 ng/dl ou 0,5 nmol/l), et un rapport aldostérone/rénine élevé (normes utilisées aux HUG > 34 ng/dl ou >0,95 nmol/l), il faut suspecter un hyperaldostéronisme primaire. A noter que les valeurs de référence varient selon les laboratoires et les techniques utilisées. Ces mesures sont fiables si elles sont réalisées dans des conditions optimales, de nombreux médicaments et situations modifient les résultats (tableau 2). Il est recommandé de corriger la kaliémie, d'avoir des apports sodiques suffisants et d'interrompre au moins deux semaines avant ces médicaments, et six semaines pour la spironolactone. Les traitements antihypertenseurs qui interfèrent le moins avec ces dosages sont les α 2-bloqueurs comme la doxazosine (Cardura). La collecte de sang doit être réalisée à jeun, si possible à huit heures. Une natriurèse et une kaliurèse de 24 heures précédant la collecte de sang facilitent l'interprétation des résultats, de même que l'aldostéronurie sur 24 heures et sont donc recommandées.

Test de confirmation

Si le rapport aldostérone/rénine est pathologique, on réalise ensuite un test de confirmation, qui permet d'éliminer les faux positifs liés à une rénine basse. Plusieurs tests sont proposés dans la littérature, le test à la fludrocortisone étant le plus performant mais également le plus cher et nécessitant une hospitalisation. A Genève, comme dans de nombreux centres, nous réalisons le test de surcharge saline, qui consiste à injecter deux litres de NaCl 0,9% en quatre heures et qui devrait freiner la sécrétion d'aldostérone. Si le taux d'aldostérone reste > 0,25 nmol/l, cela confirme la présence d'un hyperaldostéronisme primaire, avec une sensibilité de l'ordre de 90% et une spécificité de 84%.¹²

Imagerie

Dans la suite des investigations, l'imagerie (CT-scan coupes fines, IRM) permet de visualiser la ou les lésions. Les adénomes surrenaliens sont caractérisés par leur composition riche en graisse, ils ont une densité inférieure à dix unités Hounsfield (UH) sur une séquence réalisée avant injection de produit de contraste au scanner. A l'IRM, on peut également relever la composante lipidique sur les séquences en T1. L'autre caractéristique des adénomes est leur *wash out*. Après injection de contraste, le produit est éliminé à plus de 50% à dix minutes, tandis que pour une méta-

stase ou un phéochromocytome il le sera moins. Un nodule de taille > 2,5 cm est potentiellement malin. L'imagerie ne différencie en aucun cas un adénome d'une hyperplasie des surrenales, qui peut avoir un aspect nodulaire également.^{13,14} A l'heure de la découverte de plus en plus fréquente d'incidentalomes surrenaliens, le fait de visualiser un nodule ne signe pas forcément une sécrétion unilatérale, même en présence d'une biochimie positive. C'est pourquoi, il est recommandé de poursuivre la démarche diagnostique.

Gold standard

L'examen de référence, qui permet d'affirmer qu'un nodule surrealien est sécrétant, ou d'établir une asymétrie de sécrétion dans le cas de glandes surrenales hyperplasiques, est le cathétérisme des veines surrenaliennes, qui démontre la sécrétion latéralisée ou non d'aldostérone. La sensibilité et la spécificité du test sont excellentes, 95 et 100% respectivement. Cependant, il s'agit d'un examen techniquement difficile, nécessitant une bonne expertise, avec un risque de rupture de la veine surrelienne (< 2,5%). Il est par conséquent réservé uniquement aux patients avec un diagnostic confirmé d'hyperaldostéronisme primaire biologique, et candidats à la chirurgie. Les résultats doivent être ensuite interprétés avec minutie, en y intégrant le taux de cortisol qui permet de corriger la dilution qui peut survenir en présence de sang de veines adjacentes, et également de confirmer l'emplacement du cathéter. Si le rapport aldostérone/cortisol entre la droite et la gauche (ou vice versa) est égal ou supérieur à 2, la sécrétion est latéralisée.

TRAITEMENT

En cas de sécrétion latéralisée, le traitement de choix consiste en une surrenalectomie par voie laparoscopique. Il s'agit d'une opération à faible risque, nécessitant une hospitalisation de quelques jours seulement. Si l'indication est bien posée, l'hypertension est guérie dans un à deux tiers des cas, et améliorée dans 100% des cas. L'hypokaliémie est également corrigée dans 100% des cas.

Par contre, les résultats sont moins favorables s'il existe une anamnèse familiale pour une HTA, si la tension artérielle est traitée au préalable par plus de deux médicaments, si l'HTA est présente de longue date, et s'il y a déjà un remodelage vasculaire.¹⁵ Plus le diagnostic est précoce,

Tableau 2. Facteurs pouvant influencer le rapport aldostérone/rénine (A/R)¹⁷

↑ : rapport augmenté; ↓ : rapport diminué.

	Faux positifs: A/R ↑	Faux négatifs: A/R ↓
Médicaments	<ul style="list-style-type: none"> Béta-bloquants Agoniste central α2 (par exemple: clonidine, moxonidine, méthyl dopa) Anti-inflammatoires non stéroïdiens Inhibiteur de la rénine 	<ul style="list-style-type: none"> Diurétiques avec perte potassique Diurétiques d'épargne potassique Inhibiteurs de l'enzyme de conversion Antagonistes de l'angiotensine Anticalcique
Status potassique	Hyperkaliémie	Hypokaliémie
Diète en sel	Surcharge en sel	Restriction sodique
Autres	<ul style="list-style-type: none"> Age Pseudohypoaldostéronisme type 2 Insuffisance rénale 	<ul style="list-style-type: none"> Grossesse Hypertension rénovasculaire Hypertension maligne



meilleurs sont les résultats attendus, et par conséquent ces éléments doivent être intégrés pour poser l'indication chirurgicale.

Si l'indication opératoire n'est pas retenue en présence d'un hyperaldostéronisme primaire confirmé, le traitement de choix est la spironolactone, inhibiteur des récepteurs minéralocorticoïdes. Son action n'est pas sélective et elle entraîne de nombreux effets secondaires, tels qu'une gynécomastie, une dysfonction érectile, des irrégularités menstruelles limitant son utilisation. L'éplérénone bloque le récepteur de l'aldostérone de façon sélective, avec absence des effets secondaires susnommés, par contre elle a une action moins longue, elle est moins puissante et plus chère. En deuxième ligne, l'amiloride peut être proposée, tout comme les autres antihypertenseurs classiques si le contrôle de la tension artérielle n'est pas encore atteint.

CONCLUSION

L'hyperaldostéronisme primaire est probablement sous-diagnostiqué et concerne environ 10% des patients hypertendus. Plus le diagnostic est précoce, plus il permet d'éviter des complications cardiovasculaires et rénales. Le dépistage (figure 2) se base sur le rapport aldostérone/rénine,

réalisé dans des conditions optimales afin d'éviter les faux positifs et les faux négatifs, suivi par un test de confirmation. Le *gold standard* consiste en un cathétérisme des veines surrenaliennes qui met en évidence la sécrétion latéralisée d'aldostérone ou non. Il est primordial de bien poser l'indication opératoire, sur la base des examens paracliniques, mais également de prendre en compte l'âge du patient, son histoire personnelle et familiale ainsi que l'évolution de son HTA. Le taux de succès de la chirurgie dépendant de ces divers éléments, le traitement médicamenteux par spironolactone peut être une alternative tout aussi efficace.⁸

Monsieur B. (tableau 3) a bénéficié de toutes les étapes diagnostiques qui ont permis de confirmer un hyperaldostéronisme primaire sur un adénome. La surrenalectomie a permis de corriger l'hypokaliémie, et de contrôler la tension artérielle, mais il nécessite encore une trithérapie anti-hypertensive, probablement en lien avec l'histoire familiale d'hypertension artérielle, la durée d'hypertension et la présence d'une atteinte cardiovasculaire.

Monsieur N. (tableau 3) a également eu tous les examens qui ont mené au diagnostic d'hyperaldostéronisme. Malgré un cathétérisme latéralisé, il n'y a pas de substrat anatomique visualisé à l'IRM, motivant un traitement par

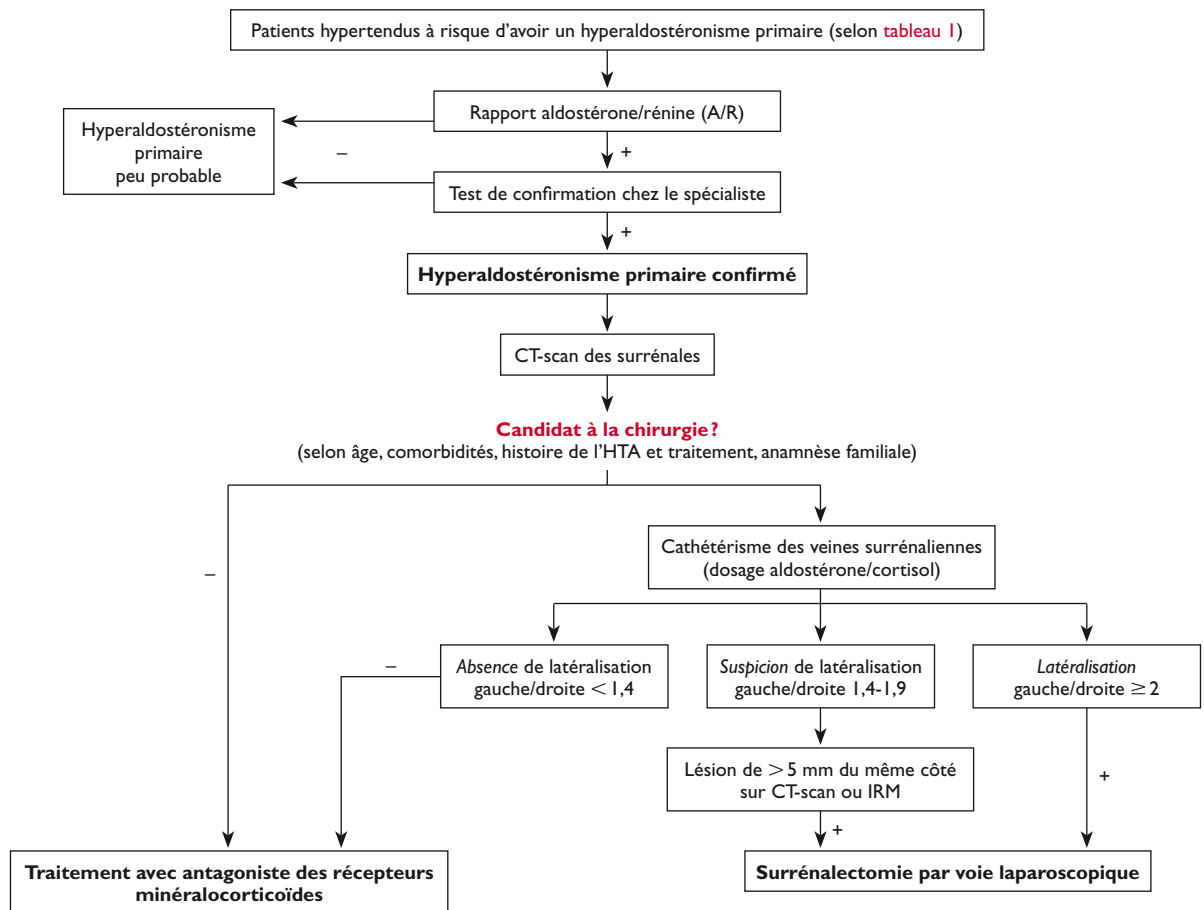


Figure 2. Algorithme de la démarche diagnostique à la recherche d'un hyperaldostéronisme primaire¹⁷
HTA: hypertension artérielle.



Tableau 3. Cas cliniques

A/R : aldostérone/rénine ; HCTZ : hydrochlorothiazide ; HTA : hypertension artérielle.

	M. B, 45 ans	M. N, 56 ans	M ^{me} B, 45 ans
Anamnèse	HTA depuis 15 ans mal contrôlée sous valsartan + amlodipine + lercanidipine	HTA depuis 10 ans mal contrôlée sous amlodipine	HTA depuis 6 ans de grade 3, traitée par candésartan + HCTZ + esidrex
Kaliémie	Hypokaliémie à 2,8 mmol/l	Hypokaliémie à 2,9 mmol/l	Hypokaliémie à 2,4 mmol/l
Aldostérone : 0,03-0,44 nmol/l	1,17 nmol/l	0,58 nmol/l	1,03 nmol/l
Rénine : 0,23-1,55 nmol/l	0,61 nmol/l	0,12 nmol/l	1,3 nmol/l
Rapport A/R : 0,1-0,28 (pathologique > 0,95)	1,92	4,83	0,79 (zone grise)
Tests de suppression de l'aldostérone : NaCl 0,9% 2 litres/4 heures (non freinable > 0,25 nmol/l)	2,18 → 0,32 nmol/l	0,57 → 0,29 nmol/l	Pas effectué
CT-scan ou IRM	IRM : adénome 1,2x0,7 cm au niveau de la surrénale droite	IRM : discrète augmentation de la taille de la surrénale gauche	IRM : normal
Cathétérisme des veines surrénaliennes	Rapport fortement latéralisé vers la droite	Latéralisé vers la droite probable	Pas effectué
Traitement	Surrénalectomie droite	Spironolactone 25 mg/jour + amlodipine 10 mg/jour	<ul style="list-style-type: none"> • Spironolactone 12,5 mg/j • Candésartan + HCTZ • Potassium
Evolution	<ul style="list-style-type: none"> • Tension artérielle normalisée sous trithérapie antihypertensive • Hypokaliémie corrigée 	<ul style="list-style-type: none"> • Tension artérielle systolique normalisée, valeurs diastoliques élevées à 92 mmHg • Hypokaliémie corrigée 	En cours
Diagnostic	Adénome de Conn à droite, opéré (cf. figures 1A et B)	Hyperaldostéronisme primaire sur sécrétion unilatérale à droite, sans substrat anatomique	Sécrétion augmentée d'aldostérone

spironolactone qui a permis de corriger l'hypokaliémie et contrôler la tension artérielle.

Le cas de Madame B. (tableau 3) montre un hyperaldostéronisme, cependant avec un rapport A/R encore normal et l'absence de substrat anatomique. Nous avons tout de même introduit un traitement à base de spironolactone au vu de la forte suspicion d'hyperaldostéronisme en présence d'une HTA de grade 3, une hypokaliémie et un taux élevé d'aldostérone.

Chaque cas doit donc être analysé soigneusement. Les examens sont fastidieux à réaliser et peuvent être discordants, mais le traitement spécifique de l'hyperaldostéronisme permet de corriger l'hypokaliémie, contrôler la tension artérielle et diminuer la morbidité cardiovasculaire, avec de bien meilleurs résultats que les autres antihypertenseurs, valant tous les efforts fournis pour arriver au diagnostic. ■

Implications pratiques

- > L'hyperaldostéronisme primaire est la cause la plus fréquente d'hypertension artérielle (HTA) secondaire, après les atteintes rénales
- > L'hyperaldostéronisme entraîne une morbidité cardiovasculaire augmentée indépendamment de l'HTA
- > Le rapport aldostérone/rénine permet de dépister un hyperaldostéronisme, mais doit être réalisé en évitant les médicaments qui interfèrent avec les dosages
- > Le *gold standard* pour mettre en évidence une sécrétion latéralisée est le cathétérisme des veines surrénaliennes
- > Le traitement de l'hyperaldostéronisme est spécifique, soit par chirurgie par surrénalectomie, soit par inhibiteur des récepteurs minéralocorticoïdes

Bibliographie

- 1 Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2293-300.
- 2 * Mulatero P, Monticone S, Bertello C, et al. Evaluation of primary aldosteronism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17:188-93.
- 3 Bernini G, Galetta F, Franzoni F, et al. Arterial stiffness, intima-media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens* 2008; 26:2399-405.
- 4 Tsuchiya K, Yoshimoto T, Hirata Y. Endothelial dysfunction is related to aldosterone excess and raised blood pressure. *Endocr J* 2009; 56:553-9.
- 5 Tsioufis C, Tsiachris D, Dimitriadis K, et al. Myocardial and aortic stiffening in the early course of primary aldosteronism. *Clin Cardiol* 2008; 31:431-6.
- 6 Staeremose S, Marwick TH, Gordon RD, et al. Elevated serum interleukin 6 levels in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type 1. *Hypertension* 2009; 53:e31-2.
- 7 * du Cailar G, Fesler P, Ribstein J, Mimran A. Dietary sodium, aldosterone, and left ventricular mass changes during long-term inhibition of the renin-angio-



tensin system. *Hypertension* 2010;56:865-70.

8 Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med* 2008;168:80-5.

9 * Fallo F, Della Mea P, Sonino N, et al. Adiponectin and insulin sensitivity in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 2007;20:855-61.

10 Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: The emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med* 2009;150:776-83.

11 Briet M, Schiffrin EL. The role of aldosterone in the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2011;13:

163-72.

12 Mulatero P, Milan A, Fallo F, et al. Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2618-23.

13 Young WF, Stanson AW, Thompson GB, et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004;136:1227-35.

14 Kempers MJ, Lenders JW, van Oudeusden L, et al. Systematic review: Diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med* 2009;151:329-37.

15 * Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, et al. Vascular remodeling and duration of hypertension predict out-

come of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension* 2008;51:1366-71.

16 ** Rossi GP. Prevalence and diagnosis of primary aldosteronism. *Curr Hypertens Rep* 2010;12:342-8.

17 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;93:3266-81.

* **à lire**

** **à lire absolument**