

COMMENT J'EXPLORE...

l'hypertension artérielle par excès de minéralocorticoïdes

C. BOVY (1), P. DELANAYE (2), R.P. RADERMECKER (3), E. HAMOIR (4), S. MAWEJA (5), J.M. KRZESINSKI (6)

RÉSUMÉ : L'hyperaldostéronisme primaire représente une cause d'hypertension artérielle potentiellement curable dont l'incidence a souvent été sous-estimée. Nous décrivons, dans cet article, les différentes formes d'hyperaldostéronisme primaire ainsi que les tests diagnostiques. En cas de suspicion clinique (hypertension avec hypokaliémie spontanée ou induite par les diurétiques), le dépistage exige la mesure de rapport aldostérone sur rénine. Le diagnostic peut alors être confirmé par un test d'infusion saline ou un test de posture. Commence alors l'établissement du diagnostic différentiel entre les formes bilatérales et unilatérales, d'une part, par le test de posture et, d'autre part, par l'imagerie et les dosages veineux étagés. Cette mise au point complexe, mais incontournable permet l'identification des patients qui pourront bénéficier d'un traitement chirurgical. Celui-ci consiste en une surrenalectomie, réalisée dans la plupart des cas par laparoscopie.

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) représente une pathologie très fréquente dans nos populations. Elle constitue un important facteur de risque cardio-vasculaire. Dans la majorité des cas, l'HTA est dite essentielle, résultat de l'influence de la génétique et de divers facteurs de l'environnement. Dans environ 10 % des cas, l'HTA est dite secondaire, en rapport avec une étiologie spécifique. Parmi les causes d'HTA secondaires, on compte les excès en minéralocorticoïdes dont les plus fréquents sont les hyperaldostéronismes primaires dus, principalement, à une hyperplasie bilatérale des surrénales (idiopathic hyperaldosteronism : IHA) ou à un adénome surrénalien producteur d'aldostérone (APA, syndrome de Conn). Nous nous proposons de revoir les caractéristiques de ce type d'HTA afin de cibler les patients les plus susceptibles de bénéficier d'une recherche de cette forme d'HTA secondaire.

RAPPEL : MÉCANISME D'ACTION DE L'ALDOSTÉRONE DANS LA GENÈSE DE L'ÉLEVATION DE LA PRESSION ARTÉRIELLE

L'aldostérone est produite par la zone glomérulée du cortex surrénalien. La sécrétion est sur-

HYPERTENSION DUE TO PRIMARY ALDOSTERONISM

SUMMARY : Primary aldosteronism is a rare cause of hypertension. However, its incidence seems to be underestimated. It is important to identify this syndrome since the disease is potentially curable. In the present paper, we depict different forms of primary aldosteronism as well as the diagnostic procedures. When the diagnosis is suspected (hypertension associated to spontaneous or diuretic-induced hypokalemia), the more efficient screening test is the determination of the aldosterone/renin ratio. Saline infusion or posture tests can thereafter confirm the diagnosis. Differential diagnosis between bilateral and unilateral forms of primary aldosteronism can be made by CT-scanner and the response of aldosterone to the posture test. Such a complex assessment leads to the identification of patients who can be surgically treated. This treatment consists in a unilateral adrenalectomy which can be realised by laparoscopy.

KEYWORDS : Hypertension - Aldosteronism - Conn - Hypokaliemia - Renin

tout contrôlée par l'axe rénine-angiotensine (RAA), mais aussi par le potassium et, dans une moindre mesure, par l'ACTH. Par liaison au minéralorécepteur (MR) des cellules épithéliales du néphron distal, du colon et des glandes salivaires, l'aldostérone stimule la réabsorption tubulaire de sodium par induction de la Na⁺/K⁺ ATPase. Il faut se souvenir que le MR n'est pas sélectif pour l'aldostérone *in vitro*. Il peut en effet, être stimulé par les glucocorticoïdes, notamment le cortisol (1). Cependant, *in vivo*, la 11 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase de type II catalyse la transformation du cortisol en cortisone, protégeant ainsi le MR d'une activation par le cortisol aux concentrations physiologiques habituelles (2,3).

Le tableau I résume les mécanismes d'action de l'hyperaldostéronisme dans la pathogénie de l'HTA. L'HTA liée à l'excès de minéralocorticoïdes est principalement secondaire à la rétention hydro-sodée. La conséquence en est une expansion du volume extracellulaire (appréciée sur le plan physiopathologique par un taux de rénine effondré) avec augmentation du débit cardiaque. L'aldostérone potentialise également l'effet vasoconstricteur des catécholamines et de l'angiotensine II et inhibe la relaxation médiée par l'endothélium (NO-dépendante) (4, 5). Elle a aussi un effet hypertenseur central (6). Parmi les complications en rapport avec l'HTA, l'HVG est particulièrement évidente, car l'aldostérone joue un rôle trophique dans le développement de l'hypertrophie ventriculaire gauche comme, d'ailleurs, dans celui de la fibrose myocardique (7).

(1) Résident spécialiste, Service de Néphrologie, CHU Sart-Tilman.

(2) Assistant en Néphrologie, CHU Sart-Tilman.

(3) Assistant en Endocrino-diabétologie, CHU Sart-Tilman.

(4) Chef de clinique associé, Service de Chirurgie Endocrinienne-Transplantation, CHU Sart-Tilman.

(5) Résident spécialiste, Service de Chirurgie Endocrinienne-Transplantation, CHU Sart-Tilman.

(6) Chef de Service, Service de Néphrologie, CHU Sart-Tilman.

TABLEAU I : MÉCANISMES DE L'HTA INDUITE
PAR UN EXCÈS D'ALDOSTÉRONE

-Rétention sodée → hypervolémie → ↗ débit cardiaque
-Potentialisation de l'effet vasoconstricteur des catécholamines et de l'angiotensine II
-Inhibition de l'action vasodilatatrice du NO
-Activation centrale du système nerveux sympathique → vasoconstriction.

ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE

Quand l'hypersécrétion d'aldostérone est unilatérale, la surrénalectomie peut être curatrice de l'HTA. Il est donc important d'identifier et de caractériser l'hyperaldostéronisme primaire. La prévalence de cette affection fait cependant l'objet d'une controverse. En effet, les chiffres varient entre 0.01% (8) et 25% (9) des HTA, en raison, vraisemblablement, d'un biais de sélection et de la variabilité des critères diagnostiques. Il semble cependant qu'un contrôle génétique de l'aldostérone synthase existe. Les patients qui produisent plus d'aldostérone, sans répondre aux réels critères d'hyperaldostéronisme primaire, ont souvent une hypertension plus difficile à contrôler. L'usage d'antagoniste de l'aldostérone dans ce cadre d'HTA résistante pourrait être rentable en raison d'une meilleure efficacité anti-hypertensive (10).

CLINIQUE

L'hyperaldostéronisme primaire se manifeste donc par une HTA modérée à sévère, parfois réfractaire. Elle est accompagnée, dans approximativement 70% des cas évoluant depuis suffisamment longtemps, d'une hypokaliémie spontanée ou facilement induite par les diurétiques thiazidiques ou de l'anse de Henle. Les symptômes d'hypokaliémie chronique prédominent : faiblesse musculaire, crampes, tétanie, fatigue et paresthésies amenant parfois le patient à consulter. L'hypokaliémie peut aussi avoir pour conséquence un diabète insipide néphrogénique, se présentant par une polydypsie-polyurie avec nycturie. D'autre part, une intolérance au glucose par diminution de la sécrétion insulinaire est également fréquente. Une alcalose métabolique associée peut conduire à la présence des signes de Chvostek et de Trousseau. Il est fréquent d'observer enfin une discrète hypernatrémie et une hypomagnésémie.

DÉPISTAGE

Vu la fréquence de l'HTA essentielle, il n'est pas défendable, d'un point de vue pharmacoeconomique, de faire une recherche systématique d'hyperaldostéronisme. On considère actuellement qu'un dépistage ne doit être mené qu'en cas d'HTA sévère ou réfractaire, ou en présence d'une hypokaliémie spontanée ou induite par les diurétiques, pour autant que la kaliurèse de 24 heures soit inadaptée (> 30 mmol/j).

Il faut rappeler que l'hypokaliémie à elle seule ne peut être considérée comme test de dépistage. En effet, la kaliémie peut être normale dans un grand nombre de situations. Ceci est dû, notamment, à la restriction sodée qui diminue la quantité de sodium qui arrive au néphron distal, donc disponible pour l'échange Na^+/K^+ . La kaliurèse > 30 mEq par 24 heures est une constante dans l'hyperaldostéronisme, mais les diurétiques non hyperkaliémisants peuvent aussi en être responsables.

QUELLES ANALYSES PROPOSER AU PATIENT SUSPECT D'HYPERALDOSTÉRONISME PRIMAIRE ?

Activité rénine plasmatique (PRA)

Le rétrocontrôle négatif exercé par l'aldostérone sur l'axe RAA entraîne une chute de la PRA, qui, souvent, est indosable (< 3 ng/ml/h). (11) La PRA n'est pas stimulable par la restriction sodée, la position debout prolongée ou la prise de diurétiques. Actuellement, cependant, le taux de rénine est mesuré par radioimmunoessai plutôt que le PRA, en raison des difficultés de reproductibilité de ce dosage dépendant fortement des conditions de prélèvement. Ferrari et al. viennent de présenter des données intéressantes concernant la correspondance entre activité rénine et rénine déterminée par radioimmunoessai (12). Dans leur travail, ces auteurs montrent une corrélation remarquable entre ces deux paramètres ($r = 0.98$) chez 36 hypertendus dont 9 présentaient un adénome surrénalien.

Aldostérone plasmatique

L'aldostérone plasmatique peut être normale ou augmentée. Seule, elle a peu de valeur diagnostique étant donné l'existence d'un rythme circadien de sa sécrétion (maximale le matin) (13) Une aldostéronémie inférieure à 8.5 ng/dL ou 240 pmol/L après une charge sodée (Na urinaire > 250mEq/j) exclut, dans 95% des cas, le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire.

TABLEAU II : DIRECTIVES UTILES POUR L'APPLICATION
DU RAPPORT ALDO/RÉNINE DANS LE DÉPISTAGE
DE L'HYPERALDOSTÉRONISME PRIMAIRE

-Prélèvement en milieu de la matinée, après 15 minutes en position assise. Le garot doit être relâché avant le prélèvement.

-Réaliser ces dosages au moins deux fois.

-Éliminer certaines causes d'erreurs :

-Age > 65 ans (rénine abaissée).

-Kaliémie et degré d'insuffisance rénale (l'hyperkaliémie stimule la sécrétion d'aldostérone, l'hypokaliémie l'inhibe).

-Médicaments abaissant le taux de rénine : β -bloquants, clonidine, AINS. La consommation de réglisse abaisse également les taux d'aldostérone.

-Médicaments augmentant le taux de rénine : IEC, AIIA. Les diurétiques thiazidiques abaissent, par ailleurs, le taux d'aldostérone alors que les diurétiques d'épargne potassiques l'élèvent si la kaliémie est haute.

-Dans la mesure du possible, les patients seront traités uniquement par α -bloquants, hydralazine ou verapamil dans le mois qui précède la détermination de l'ARR.

Aldostéronurie de 24 heures

Il s'agit d'un test d'exclusion. Après un supplément oral de sodium par 10 g de NaCl/24 H pendant 3 jours, une aldostéronurie de 24 heures inférieure à 10 μ g avec une natriurèse supérieure à 250 mEq exclut le diagnostic. Il va de soi que la charge sodée ne doit pas être réalisée chez des patients dont l'HTA n'est pas contrôlée, chez ceux présentant une cardiopathie congestive, un antécédent d'AVC ou d'infarctus myocardique.

Aldostérone/rénine ratio (ARR)

Le rapport entre les taux d'aldostérone (exprimé en ng/dL) et l'ARP (exprimée en ng/mL/h) est considéré comme le plus sensible et le plus spécifique des tests de dépistage. Le seuil de positivité varie d'un auteur à l'autre. Un ARR > 25 (14) ou 30 (15, 16) est considéré comme suggestif et demande confirmation. Un ARR > 50 (17) ou 75 (18) est considéré comme franc. Une station debout de plus de 2 heures augmenterait l'efficacité du test. (19)

Dans leur travail, Ferrari et al. (12) ont testé les relations entre rapports aldo/ARP et aldo/rénine. Ces deux rapports sont hautement corrélé ($r = 0.96$). Un rapport aldo/ARP de 25 ng/dL par ng/mL/h, suggestif d'hyperaldostéronisme primaire, correspond à un rapport aldo/rénine de 54 pour une aldostérone et une rénine exprimées dans la même mesure.

Gordon (20) a revu les causes possibles d'erreurs et les précautions à prendre pour la déter-

mination efficace du rapport aldo/rénine. Le tableau II, adapté d'après cet auteur, en rappelle les points principaux.

Il faut garder à l'esprit que beaucoup de traitements interfèrent avec la sécrétion d'aldostérone et de rénine : spironolactone, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, vasodilatateurs, antagonistes calciques, β -bloquants, œstrogènes, anti-inflammatoires non-stéroïdiens et sympathicomimétiques. Ces traitements devraient idéalement être arrêtés 4 à 6 semaines avant la détermination de l'ARR. Cependant, 2 études montrent que l'ARR resterait valable sans interruption de ces traitements, à l'exception de la spironolactone (7, 21). Tous les tests de screening doivent cependant être réalisés après correction de l'hypokaliémie et sous couvert d'un apport sodé quotidien supérieur à 250 mEq. Cet apport peut être contrôlé par la récolte d'urine de 24 heures. Lorsque le rapport est positif, il faut soit d'emblée procéder à un examen par imagerie, soit, en cas de doute, réaliser un test de confirmation.

TESTS DE CONFIRMATION

La confirmation du diagnostic réside dans des tests de stimulation de la sécrétion de rénine et d'inhibition de la sécrétion d'aldostérone visant à prouver l'autonomisation de la sécrétion d'aldostérone. Ces tests doivent être réalisés à nouveau sous couvert d'un apport sodé suffisant et après correction de l'éventuelle hypokaliémie.

TEST AU CAPTOPRIL

La détermination de l'ARR 2 heures après la prise orale de 25 mg (22) ou 50 mg de captopril vise à apprécier la stimulation potentielle de la sécrétion de rénine (23, 24). Le maintien d'un ARR > 20 (23) ou > 50 (24) serait spécifique d'un hyperaldostéronisme primaire. L'efficacité de ce test ne serait cependant pas supérieure à la détermination de l'ARR après 2 heures de station debout (25, 26). De plus, en cas d'IHA, l'aldostéronémie après captopril diminue de plus de 20%, ce qui risque d'atténuer la sensibilité de ce test.

TEST D'INFUSION SALINE (PLUS UTILE, MAIS NÉCESSITE UNE HOSPITALISATION DE JOUR)

Ce test consiste en l'administration intraveineuse de 500 mL/H de liquide physiologique pendant 4 à 6 heures. Les restrictions liées au risque d'une charge saline s'appliquent ici aussi. Un taux d'aldostérone restant supérieur à 8.5 ng/dL ou 240 pmol/L en fin de test pose le dia-

gnostic. L'ACTH stimulant la sécrétion d'aldostérone, le cortisol sera mesuré avant et après infusion saline. Une élévation du cortisol après perfusion invalide les résultats du test (stimulation par ACTH, stress) (27).

TEST À LA DÉOXYCORTICOSTÉRONE (DOC)

La déoxycorticostérone exerce une action négative sur la sécrétion d'aldostérone dans les conditions normales. L'administration de 0.4 à 1 mg de DOC / jour pendant 3 jours doit freiner la sécrétion d'aldostérone et diminuer ses taux sanguins sous les 5 ng/mL ou 138 pmol/L. Des taux circulants supérieurs confirment l'hyperaldostéronisme primaire. On peut également utiliser 100µg de 9- α -fluoro-hydrocortisone 4 fois par jour pendant 4 jours. Ce test nécessite aussi un état de réplétion sodée.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL ENTRE APA ET IHA

Le succès de la surrénalectomie dépend du caractère unilatéral de la sécrétion d'aldostérone. Il est donc important de faire la différence entre IHA, à traiter médicalement, et APA chirurgicalement curable. Dans l'IHA, la sécrétion d'aldostérone est exagérée en réponse à l'angiotensine II (28). L'ACTH, la sérotonine et un «aldostérone stimulating factor antéhypophysaire», non encore identifié, stimulent la sécrétion d'aldostérone dans une moindre mesure. Les cellules des APA se comportent comme les cellules normales de la zone fasciculée du cortex surrénalien, mais avec une capacité enzymatique mixte (29). La sécrétion d'aldostérone, dans ce cas, est peu réactive en réponse à l'angiotensine II, mais est stimulée par l'ACTH.

TEST DE POSTURE

Les différences de réponses à l'angiotensine II sont à la base de ce test. Après une nuit en position couchée, l'aldostérone, la rénine et le cortisol sont dosés à 8 h du matin. Ces 3 hormones sont ensuite dosées après 2 heures de station debout. Dans les APA, l'axe RAA est non stimulant et l'aldostérone et le cortisol diminuent au cours du test du fait de la chute circadienne de la production de ces 2 hormones. Dans l'IHA, l'axe RAA est stimulé, mais de manière peu importante par la station debout. Cependant, en raison de la réponse exagérée à l'angiotensine II, l'aldostéronémie augmente, dans ce cas de plus de 33% (11). La sensibilité et la spécificité de ce test sont toutes deux de 80-85% (17, 30).

PERFUSION D'ANGIOTENSINE II

Ce test ne peut être réalisé en cas d'HTA non contrôlée et peut être dangereux vu l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II. Dans les cas d'IHA, la production d'aldostérone s'accroît lors de ce test alors que dans les APA, les taux sanguins restent constants (31, 32).

D'AUTRES TESTS SONT POSSIBLES MAIS MOINS PRATIQUES TELS QUE :

18 OH-corticostérone sérique et tétra 18-oxocortisol et 18 hydroxycortisol urinaires

Les capacités enzymatiques particulières des APA entraînent la production en excès de ces 3 hormones. Celles-ci ne jouent pas de rôle physiopathologique, mais sont le reflet d'une synthèse anormale. La 18 OH-corticostérone sera dosée dans le plasma à 8 heures du matin. Un taux supérieur à 100 ng/dL signe un APA (33). L'efficacité diagnostique de ce dosage est de 82% (11). Le tétra 18-oxocortisol et le 18-hydroxycortisol se mesurent sur les urines de 24 heures. Un dosage de tétra 18-oxocortisol supérieur à 15 µg/jour ou un dosage de 18-hydroxycortisol supérieur à 60 µg/jour signent également un APA (34). Cependant, deux autres pathologies présentent les mêmes élévations de ces hormones : le «glucocorticoid-remediable aldosteronism» (GRA) et l'hyperplasie congénitale des surrénales (Primary Adrenal hyperplasia : PAH). Ces pathologies seront détaillées plus loin. Malheureusement, ces tests sont rarement disponibles.

Facteur natriurétique auriculaire (ANF)

Le taux d'ANF est de 2 ou 3 fois supérieur aux valeurs normales dans les APA. Cette élévation est secondaire à l'expansion volémique. L'augmentation de l'ANF serait moindre dans l'IHA. Ce dosage peut aider au diagnostic différentiel, mais ne présente cependant pas une bonne spécificité (32).

RECOURS À L'IMAGERIE

TOMODENSITOMÉTRIE SURRÉNALIENNE

Cet examen, avec les nouvelles techniques de scanner spiralé, est le premier choix dans l'imagerie des lésions surrénaliennes. Les APA apparaissent comme des lésions de faible densité (0-10 unités Hounsfield). Elles sont détectables si leur taille est supérieure à 6 à 7 mm. (35) La sensibilité du scanner est de 70-90% dans la détection des APA. (36-38) Il est à noter que dans 0.6% des cas, on peut retrouver un inciden-

talome au CT-scan, à savoir des lésions sans aucune signification pathologique (35). Dans le cas d'un hyperaldostéronisme confirmé et de la présence d'une lésion surrénalienne unilatérale de plus de 1 cm chez un patient de moins de 40 ans, la surrénalectomie peut être réalisée sans autres explorations (11).

IMAGERIE PAR RÉSONNANCE MAGNÉTIQUE

La sensibilité de l'IRM dans les lésions surrénaliennes n'est pas supérieure à celle du CT-scanner (39). Elle offre l'avantage du peu de toxicité du gadolinium par rapport aux produits de contraste iodés dans le cas d'une insuffisance rénale ou d'une allergie au produit de contraste.

SCINTIGRAPHIE AU NP59 (131I-6β-IODOMETHYL-19-NORCHOLESTEROL)

En cas de négativité de l'imagerie dans un contexte de suspicion d'APA, on peut avoir recours à la scintigraphie au NP59. Cet examen nécessite une semaine de suppression par dexaméthasone à la dose de 4 mg par jour et un traitement par Lugol afin de saturer la glande thyroïde. La spécificité est mauvaise. En effet, 58% des incidentalomes sont positifs lors de cette scintigraphie (40). L'efficacité diagnostique est faible (72%) (41) Cet examen n'est donc, en général, plus utilisé.

En cas de suspicion d'APA avec une imagerie négative, on préférera la technique de dosages étagés d'aldostérone par cathétérisme veineux.

CONFIRMATION DU CARACTÈRE UNILATÉRAL DE LA SÉCRÉTION D'ALDOSTÉRONÉ : DOSAGES ÉTAGÉS PAR PHLÉBOGRAPHIE

Cette technique est la plus fiable pour distinguer les lésions uni- ou bilatérales (11, 41-44). Elle demande cependant une équipe rodée. En effet, dans 30% des cas, la veine surrénalienne droite ne peut être cathétérisée (41). Or les dosages doivent être réalisés simultanément dans les deux veines surrénaliennes. La veine gauche est cathétérisée en premier lieu par ponction fémorale gauche. Ensuite, par ponction fémorale droite, la veine droite est cathétérisée. A droite, on prélève directement dans la veine surrénalienne ou dans l'effluent de celle-ci contre la paroi postérieure de la veine cave inférieure. L'aldostérone et le cortisol doivent être dosés afin de pouvoir corriger les mesures en fonction d'une éventuelle dilution. On dose également ces deux hormones dans la veine cave inférieure en positions infrarénale et suprarénale. La détermination des taux d'aldostérone et

de cortisol doit être réalisée à l'état basal et après stimulation par ACTH (250 pg en bolus IV suivi d'une perfusion IV de 250 pg dilués dans 500 mL de liquide physiologique en 1 heure. Les mesures sont faites 15 minutes après le début de la perfusion) (45).

Un gradient droite/gauche supérieur à 10:1 pour le rapport aldostérone/cortisol est positif. Après stimulation par ACTH, ce gradient augmente en cas d'APA.

TRAITEMENT DES APA

Le succès de la surrénalectomie dépend davantage de l'existence d'une suppression de la sécrétion d'aldostérone dans la glande du côté opposé que de l'importance absolue de la sécrétion d'aldostérone par l'adénome. En conséquence, en présence d'un vraisemblable adénome droit, et en cas d'échec de cathétérisation de la veine surrénalienne droite, une surrénalectomie droite est indiquée si le rapport aldostérone/cortisol dans la veine surrénalienne gauche est inférieur à ce rapport dans la veine cave inférieure suprarénale. Aucune conclusion ne peut cependant être tirée dans ce cas si le rapport est élevé dans la veine surrénalienne gauche.

TRAITEMENT DES IHA

Le traitement des IHA est médical. Il associe un régime désodé (< 2g NaCl/j) et de la spironolactone à des doses pouvant aller jusqu'à 600 mg par jour. Une alternative à la spironolactone peut être l'amiloride (5 à 15 mg 2X/j) ou le triamtérene (dose maximale 300 mg/j en 3 prises). Le triamtérene ne sera jamais associé à la spironolactone ou à l'amiloride. La nifédipine peut également être utilisée. Cette substance inhibe, *in vitro*, la synthèse d'aldostérone. On utilisera aussi les inhibiteurs de l'angiotensine convertase ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine étant donné la réponse exagérée à l'angiotensine II dans l'IHA, mais un échappement thérapeutique est assez fréquent.

AUTRES CAUSES D'HYPERTENSION AUX MINÉRALOCORTICOÏDES

GLUCOCORTICOID-REMIABLE ALDOSTERONISM (GRA) OU HYPERALDOSTÉRONISME FAMILIAL DE TYPE I

Cette maladie se transmet selon un mode autosomique dominant et se retrouve donc au sein de familles d'hypertendus précoces avec hypokaliémie. Elle est la conséquence d'une mutation en «crossing over» responsable d'un gène chimère, sur le chromosome 8, conte-

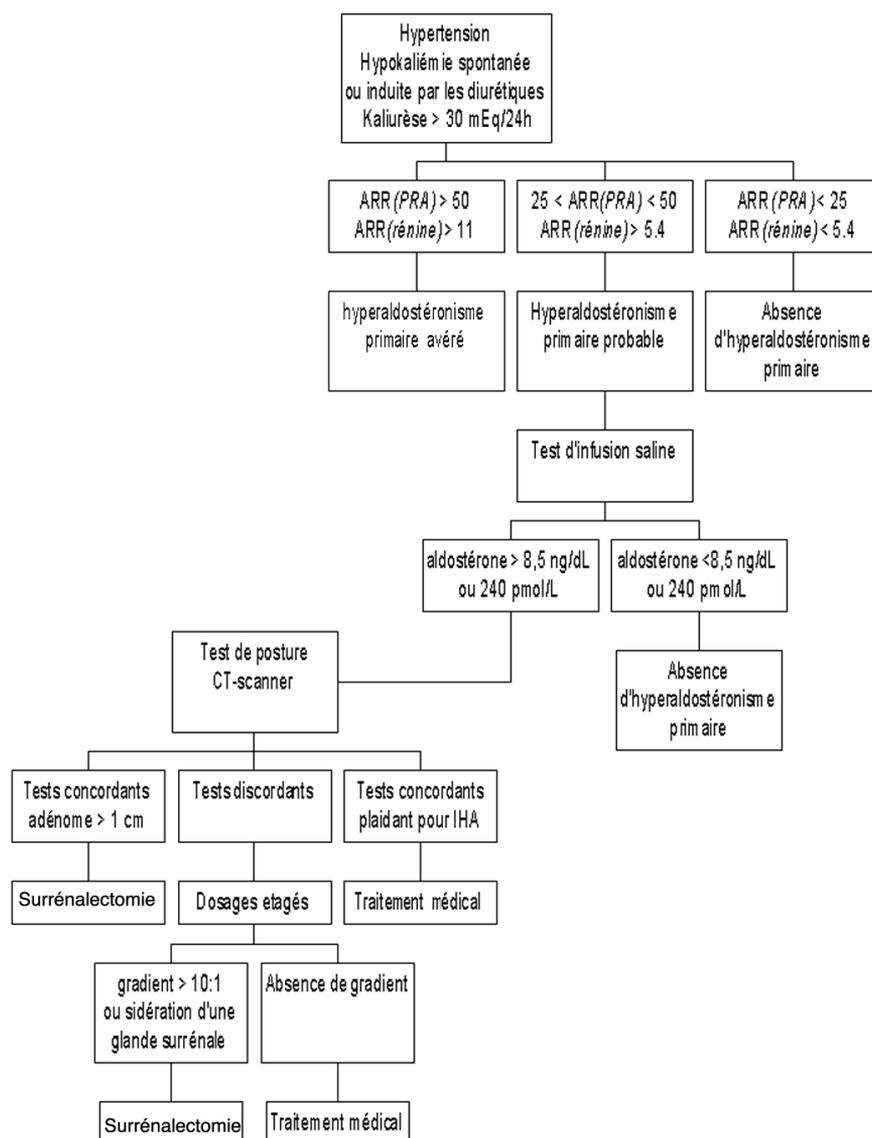


Figure 1 : Arbre décisionnel pour le diagnostic et le traitement des hyperaldostéronismes primaires.
 ARR(PRA) : rapport Aldostérone/PRA pour l'aldostérone exprimée en ng/dL et la rénine en ng/mL/h.
 ARR(rénine) : rapport Aldostérone/rénine pour l'aldostérone et la rénine exprimée en ng/dL

nant l'extrémité 5' de la 11 β -hydroxylase (CYP11B1) responsable de la sensibilité à l'ACTH et l'extrémité 3' de l'aldo-synthase (CYP11B2) (46). Biologiquement, cette entité se comporte comme un APA. Le diagnostic peut être posé par un test à la dexaméthasone à la dose de 2 mg/jour (0,5 mg 4x/jour) pendant 3 semaines. Ce traitement corrige l'HTA, l'hypokaliémie et les taux d'aldostérone (11). Un diagnostic par PCR est actuellement disponible (47). Le traitement est la suppression de l'ACTH par des petites doses de dexaméthasone, éventuellement en association avec de la spironolactone ou de l'amiloride.

HYPERPLASIE SURRÉNALIENNE PRIMITIVE UNILATÉRALE (PRIMARY ADRENAL HYPERPLASIA, PAH)

Il s'agit, dans la plupart des cas, d'une hyperplasie unilatérale pour laquelle la surrénalectomie doit être envisagée (48). Le diagnostic est posé par les dosages étagés d'aldostérone. En effet, biologiquement, cette pathologie répond aux critères des APA, mais l'imagerie est toujours négative.

ADÉNOMES PRODUCTEURS D'ALDOSTÉRONE SENSIBLES À LA RÉNINE (ALDOSTERONE PRODUCING RENIN-RESPONSIVE ADENOMA, APRA)

A l'opposé des hyperplasies congénitales des surrénales, ce type d'adénome est visible par

TABEAU III : RÉSUMÉ DES ÉLÉMENTS AIDANT AU DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES DIFFÉRENTES FORMES D'HYPERALDOSTÉRONISME PRIMAIRE. APA, ALDOSTERON PRODUCING ADENOMA ; IHA, IDIOPATHIC HYPERALDOSTERONISM ; GRA, GLUCOCORTICOID-REMIÉDIABLE ALDOSTERONISM ; PAH, PRIMARY ADRENAL HYPERPLASIA ; APRA, ALDOSTERON PRODUCING RENIN-RESPONSIVE ADENOMA.

	APA	IHA	GRA	PAH	APRA
Test de posture	Diminution de l'aldostérone	Augmentation de l'aldostérone > 33%	Diminution de l'aldostérone	Diminution de l'aldostérone	Augmentation de l'aldostérone > 33%
Freinage de l'aldostérone lors du test au captopril	< 20%	> 20%	< 20%	< 20%	> 20%
Réponse de l'aldostéronémie à la perfusion d'angiotensine II	Nulle	Augmentation	Nulle	Nulle	Augmentation
18-OH corticostérone	> 100 ng/dL	< 100 ng/dL	> 100 ng/dL	> 100 ng/dL	< 100 ng/dL
tétra 18-oxocortisol urinaire	> 15 ng/24h	< 15 ng/24h	> 15 ng/24h	> 15 ng/24h	< 15 ng/24h
18-hydroxycortisol urinaire	> 60 µg/24h	< 60 µg/24h	> 60 µg/24h	> 60 µg/24h	< 60 µg/24h
ANF	2 à 3 fois les valeurs normales	augmentation moindre que dans les APA	?	?	?
Dosage étagés d'aldostérone et cortisol	gradient >10/1	Absence de gradient	Absence de gradient	gradient > 10/1	gradient > 10/1

l'imagerie, mais se comporte, biologiquement, comme une IHA (31, 49).

SYNDROMES D'EXCÈS APPARENT DE MINÉRALOCORTICOÏDES

Dans cette pathologie, la symptomatologie est celle d'un hyperaldostéronisme, mais les taux de rénine et d'aldostérone sont bas. Il s'agit d'une absence congénitale de 11β-hydroxystéroïde-déshydrogénase de type II, enzyme localisée au niveau des reins, du colon et des glandes salivaires, zones d'action des minéralocorticoïdes. Cette enzyme est responsable, comme rappelé plus haut, de l'inactivation du cortisol en cortisone au niveau périphérique. Le cortisol se fixe donc au minéralorécepteur et est responsable de la symptomatologie. C'est une maladie qui se transmet sur un mode autosomal récessif. Le traitement est basé sur la prescription de la spironolactone en association avec de petites doses de dexaméthasone. Cette hormone freine la production de cortisol, mais ne se lie pas au minéralorécepteur. Une forme apparentée a été décrite lors de la consommation de réglisse contenant de l'acide glycyrrhétinique, inhibiteur de cette enzyme 11β-hydroxystéroïde-déshydrogénase de type II.

SYNDROME DE LIDDLE

Le syndrome de Liddle est dû à une délétion activatrice du gène codant les sous-unités β et γ du canal sodé épithélial du tubule distal, au niveau du chromosome 16. Les taux de rénine et d'aldostérone sont donc effondrés, suite à une résorption sodée importante. Cette maladie ne répond pas à la spironolactone, mais bien au triamtérene ou à l'amiloride (50, 51). La kaliémie est cependant parfois normale.

CORTICOSURRÉNALOME

Le corticosurréalome est une tumeur maligne souvent de grande taille (parfois >1 Kg) qui peut sécréter de l'aldostérone. Au moment du diagnostic, la dissémination métastatique est très fréquente (51). Le pronostic est très péjoratif (survie < 13 mois) (51).

TUMEURS À DÉOXYCORTICOSTÉRONE

Il s'agit également de tumeur maligne de grande taille. Le minéralocorticoïde en cause est, ici, la déoxycorticostérone. Ces tumeurs sécrètent également des œstrogènes ou des androgènes (53)

Le tableau III résume les différents tests aidant au diagnostic différentiel des causes d'hyperaldostéronisme primaire.

CONCLUSION

L'HTA aux minéralocorticoïdes est constituée d'une variété importante de pathologies qu'il y lieu de reconnaître en raison des implications thérapeutiques possibles. En présence d'une hypertension artérielle et d'une hypokaliémie spontanée ou aisément induite par les diurétiques non hyperkaliémants, ou en cas d'HTA réfractaire, le dépistage peut être réalisé par la mesure du rapport aldostérone/ARP ou aldo/rénine. Si ce résultat est suggestif, un test d'infusion saline assurera le diagnostic. En conjonction avec un test de posture suggestif, le CT-scanner confirmera et localisera éventuellement l'adénome. En cas de lésion supérieure à 1 cm, la surrénalectomie peut alors être réalisée. En cas de lésion inférieure à 1 cm, de négativité de l'imagerie ou de discordance entre l'imagerie et le test de posture, les dosages étagés simultanés d'aldostérone et de cortisol sont indiqués. Un arbre décisionnel est représenté sur la figure 1. Les causes d'HTA aux minéralocorticoïdes autres que les IHA ou les APA seront recherchées sur base du caractère atypique des résultats et parfois d'une notion familiale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arruza JL, Weinberger C, Cerelli G et al.— Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA : structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science*, 1987, **237**, 268-275.
2. Edwards CRW, Stewart PM, But D et al.— Localisation of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase-tissue protector of the mineralocorticoid receptor. *Lancet*, 1988, **ii**, 986-989.
3. Funder JW, Pearce PT, Smith R et al.— Mineralocorticoid action : target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science*, 1988, **242**, 583-585.
4. Walker BR, Connacher AA, Webb DJ et al.— Glucocorticoids and blood pressure : a role for the cortisol/cortisone shuttle in the control of vascular tone in man. *Clin Sci*, 1992, **83**, 171-178.
5. Ullian ME, Hazen-Martin DJ, Walsch LG et al.— Carbenoxolone damages endothelium and enhances vasoconstrictor action in aortic rings. *Hypertension*, 1996, **27**, 1346-1352.
6. Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE.— Central hypertensinogenic effects of glycyrrhic acid and carbenoxolone. *Am J Physiol*, 1992, **263**, E-1125-1130.
7. Weinberger MH, Fineberg NS.— The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. *Arch Intern Med*, 1993, **153**, 2125-2129.
8. Tucker RM, Labarthe DR.— Frequency of surgical treatment for hypertension in adults at the Mayo Clinic from 1973 to 1975. *Mayo Clin Proc*, 1977, **52**, 549-555.
9. Lim PO, Jung RT, Mac Donald TM.— Raised-aldosterone to renin ratio predicts antihypertensive efficacy of spironolactone : a prospective cohort follow-up study. *Br J Clin Pharmacol*, 1999, **48**, 756-760.
10. Lim PO, Mc Donald TM, Holloway C. et al.— Variation at the aldosterone synthase (CYP11B2) locus contributes to hypertension in subjects with a raised aldosterone to renin ratio. *J Clin End Met*, 2002, **87**, 4398-4402.
11. Yong WF Jr, Hogan MJ, Klee CG et al.— Primary hyperaldosteronism : diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*, 1990, **65**, 96-110.
12. Ferrari P, Shaw SG, Nicod J et al.— Active renin versus plasma renin activity to define aldosterone-to-renin ratio for primary aldosteronism. *J Hypertension*, 2004, **22**, 377-381.
13. Kem DC, Weinberger MH, Gomez-Sanchez CE et al.— Circadian rhythms of plasma aldosterone concentration in normal subjects and patients with primary aldosteronism. *J Clin Invest*, 1973, **52**, 2272-2277.
14. Hamlet SM, Tunny TJ, Woodland E et al.— Is aldosterone/renin ratio useful to screen a hypertensive population for primary aldosteronism ? *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1985, **12**, 249-252.
15. Gordon, RD.— Primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest*, 1995, **18**, 495-511.
16. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ et al.— High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Expt Pharmac Physiol*, 1994, **21**, 315-318.
17. Blumenfeld JD, Sealy JE, Schluskel Y et al.— Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med*, 1994, **121**, 877-885.
18. Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y et al.— A screening test to identify aldosterone producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med*, 1981, **141**, 1589-1593.
19. Mc Kenna TJ, Sequeira SH, Hefferman A et al.— Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, **73**, 952-957.
20. Gordon, RD.— The challenge of more robust and reproducible methodology in screening for primary hyperaldosteronism. *J Hypertension*, 2004, **22**, 251-255.
21. Gallay BJ, Ahmad S, Xu L et al.— Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications : plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis*, 2001, **37**, 699-705.
22. Castro OL, Yu Y, Kem DC.— Diagnostic value of the post-captopril test in primary aldosteronism. *Hypertension*, 2002, **39**, 935-938.
23. Naomi S, Umeda T, Iwaoka T. et al.— Effects of sodium intake on the captopril test for primary hyperaldosteronism. *Jap Heart J*, 1987, **28**, 357-365.
24. Lyons DF, Kem DC, BRrown RD et al.— Single dose captopril as a diagnostic test for primary aldosteronism. *Endocrinol Metab*, 1991, **73**, 952-957.
25. 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.
26. Muratini H, Abe I, Tomma Y et al.— Single oral administration of captopril may not bring an improvement in screening for primary hyperaldosteronism. *Clin Exp Hypertens*, 1987, **A9**, 611-614.
27. Arteaga E., Klein R., Biglieri EG.— Use of the saline infusion test to diagnose the cause of primary aldosteronism. *Am J Med*, 1985, **79**, 722-727.

28. Wliscgenhof M, Brown RD, Hogan MJ et al.— The plasma aldosterone response to angiotensin II infusion in aldosterone-producing adenoma and idiopathic hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1981, **52**, 195-198.
29. Yamakita N, Mune T, Morita H et al.— Plasma 18-oxo-cortisol levels in the patients with adrenocortical disorders. *Clin Endocrinol*, 1994, **40**, 583-587.
30. Fontes RG, Kater JE, Biglieri EG et al.— Reassessment of the predictive value of the postural stimulation test in primary aldosteronism. *Am J Hypertens*, 1991, **4**, 786-791.
31. Irony I, Kater CE, Biglieri EG et al.— Correctable subsets of primary aldosteronism. Primary adrenal hyperplasia and renin responsive adenoma. *Am J Hypertens*, 1990, **3**, 576-582.
32. Mantero F, Armanini D, Bionan A. et al.— New aspects of mineralocorticoid hypertension. *Horm Res*, 1990, **34**, 175-180.
33. Fraser R, Lantos CF— 18-hydroxycorticosterone : a review. *J Steroid Biochem*, 1978, **9**, 273-286.
34. Ulick S, Blumenfeld JD, Atlas SA et al.— The unique steroidogenesis of the aldosteronoma in the differential diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, **76**, 873-878.
35. Copeland PM— The incidentally discovered adrenal mass. *Ann Intern Med*, 1983, **98**, 940-945.
36. Doppman JL, Miller DL.— Distribution between hyperaldosteronism due to bilateral hyperplasia and unilateral aldosteronoma : reliability of CT. *Radiology*, 1992, **184**, 677-682.
37. Dunnick NR, Leizn GS, Roubidoux M. et al.— CT in the diagnosis of primary aldosteronism : similarity in 29 patients. *Am J Roentgenol*, 1993, **160**, 321-324.
38. Ikeda DM, Francis IR, Glazer PM et al.— The detection of adrenal tumors and hyperplasia in patients with primary aldosteronism : comparison of scintigraphy : CT and MR imaging. *Am J Roentgenol*, 1989, **153**, 301-306.
39. Reznek RH, Armstrong P— Imaging in endocrinology. The adrenal gland. *Clin Endocrinol*, 1994, **40**, 561-576.
40. Osella G, Terzolo M., Borretta G. et al.— Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, **79**, 1532-1539.
41. Young WF Jr, Klee GG.— Primary aldosteronism : diagnosis evaluation. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1988, **17**, 367-395.
42. Gill JR Jr.— Primary hyperaldosteronism : strategies for diagnosis and treatment. *Endocrinologist*, 1991, **1**, 365-369.
43. Tokinaga K, Nakamura H, Marukawa T et al.— Adrenal venous sampling analysis of primary aldosteronism : value of ACTH stimulation in the differentiation of adenoma and hyperplasia. *Eur Radiol*, 1992, **2**, 223-229.
44. Ma JTC, Wang C, Lam KSL et al.— Fifty cases of primary hyperaldosteronism in Hong Kong Chinese with a high frequency of periodic paralysis : evaluation of techniques for tumour localization. *Q J Med*, 1986, **61**, 1021-1037.
45. Doppman JL, Gill JR Jr.— Hyperaldosteronism : sampling the adrenal veins. *Radiology*, 1996, **198**, 309-312.
46. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M et al.— A chimaeric 11- β -hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature*, 1992, **335**, 262-265.
47. Jonson JR, Klemm SA, Tunny TJ et al.— A new genetic test for familial hyperaldosteronism type 1 aids in the detection of curable hypertension. *Biochem Biophys Res Communications*, 1995, **2907**, 565-571.
48. Banks WA, Kastin AJ, Ruiz AE et al.— Primary adrenal hyperplasia : a new subset of primary aldosteronism. *Clin Endocrinol Metab*, 1984, **58**, 783-785.
49. Iron Y, Biglieri EG.— New types of primary aldosteronism. *Clin Research*, 1988, **36**, 123A .
50. Shimkets RA, Warnock EG, Bosisis CM et al.— Liddle's syndrome revisited – a disorder of sodium reabsorption in the distal tubule. *New Engl J Med*, 1994, **330**, 178-181.
51. Hansson JH, Nelson-Williams C, Suzuki H et al.— Hypertension caused by a truncated epithelial sodium channel gamma subunit : genetic heterogeneity of Liddle syndrome. *Nat Genet*, 1995, **11**, 76-82.
52. Melby JC.— Diagnosis of hyperaldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1991, **20**, 247-255.
53. Kelly WF, O'Hare MJ, Loizou S et al.— Hypermineralocorticoidism without excessive aldosterone secretion : an adrenal carcinoma producing deoxycorticosterone. *Clin Endocrinol*, 1982, **17**, 353-361.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr C. Bovy, Service de Néphrologie, CHU Sart-Tilman, B35, 4000 Liège
E-mail : cbovy@yahoo.com