

## HYPERALDOSTÉRONISME PRIMAIRE

Marie-Josée Champagne, Ph.D., CSPQ

Biochimiste clinique  
Hôpital Santa Cabrini  
Service de biochimie  
5655, rue St-Zotique est  
Montréal, Qc, Canada, H1T 1P7  
marie.josée.champagne@ssss.gouv.qc.ca

L'hyperaldostéronisme primaire (HA) est une forme d'hypertension secondaire. La prévalence initialement rapportée était d'environ 1% des patients hypertendus (1) mais des études récentes rapportent une prévalence de 10-14% des patients hypertendus non sélectionnés (2). La plupart des cas d'HA sont causés par un adénome (syndrome de Conn), petite tumeur bénigne (< 2 cm) au niveau de l'une des surrénales, ou par une hyperplasie des deux surrénales. Très rarement, l'HA est causé par une tumeur maligne (carcinome surrénalien), tumeur qui est généralement plus volumineuse qu'un adénome, ou encore par une hyperplasie surrénalienne unilatérale (1). Il est important de distinguer l'adénome de l'hyperplasie bilatérale, aussi appelée hyperaldostéronisme idiopathique, puisque l'hypertension due à un adénome sera traitée chirurgicalement alors que celle due à l'hyperplasie bilatérale sera traitée médicalement (1). De plus, un diagnostic précoce est souhaité étant donné que certaines évidences suggèrent que l'hyperaldostéronisme induit une hypertrophie et une fibrose cardiaques et ce indépendamment de la pression artérielle (2).

Le premier cas de syndrome de Conn a été décrit en 1954, avant même la découverte de l'aldostérone, chez une femme d'âge moyen présentant une hypertension artérielle, une hypokaliémie et des symptômes neuromusculaires (3, 4). Ce syndrome représentait la majorité des cas de HA (70-80%) (1). Des études récentes montrent cependant une augmentation de la proportion des cas d'hyperaldostéronisme idiopathique qui s'explique par l'inclusion de patients hypertendus présentant une hypertension et une hypokaliémie moins sévères (1,5,6). L'adénome est plus souvent rencontré chez la femme et le pic d'incidence se situe entre 30 et 50 ans (1). L'hyperaldostéronisme idiopathique se retrouve surtout chez l'homme et est d'apparition plus tardive que l'adénome (7).

### PHYSIOLOGIE DE L'ALDOSTÉRONÉ

La libération de l'aldostérone est sous le contrôle de trois grands mécanismes soient le système rénine-angiotensine, la kaliémie et l'ACTH. La plupart des études suggèrent cependant que l'ACTH ne jouerait qu'un rôle mineur (8). Les niveaux physiologiques d'ACTH suffisent à stimuler la sécrétion d'aldostérone mais l'effet n'est pas durable. Le potassium stimule directement la sécrétion d'aldostérone (8).

Le système rénine-angiotensine est stimulé par différents facteurs abaissant la pression artérielle tels que la position debout et la restriction en sel. Les cellules spécialisées enserrant les artéoles afférentes et formant l'appareil juxtaglomérulaire du rein perçoivent la diminution de la pression sanguine et libèrent la rénine. Cette

hormone est synthétisée sous la forme de prorénine, un précurseur inactif qui est stocké et activé par protéolyse au niveau des granules de sécrétion des cellules de l'appareil juxtaglomérulaire (8). La rénine libérée dans la circulation transforme l'angiotensinogène, provenant du foie, en angiotensine I. Le clivage de l'angiotensine I par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) présente au niveau de l'endothélium vasculaire pulmonaire produit l'angiotensine II. Ce peptide possède une activité vasoconstrictrice sur les artéoles et stimule la production d'aldostérone par la corticosurrénale. L'aldostérone agit au niveau d'un transporteur du tubule distal pour favoriser la réabsorption de sodium et d'eau. La vasoconstriction induite par l'angiotensine II et l'augmentation du volume hydrique élèvent la pression inhibant ainsi le stimulus ayant déclenché la production de rénine (8).

### SYMPTÔMES DE L'HYPERALDOSTÉRONISME PRIMAIRE

La réabsorption du sodium se faisant aux dépens d'une élimination de potassium et d'ions hydrogène, un excès d'aldostérone entraîne une hypokaliémie et une alcalose métabolique. L'hypokaliémie diminue le pouvoir de concentration du rein provoquant une polyurie souvent associée à de la polydipsie et de la nocturie (8). L'hypokaliémie peut également entraîner de la faiblesse musculaire et de la fatigue. Malgré cette hypokaliémie, on note une excrétion élevée de potassium dans l'urine (> 30 mmol/d) (7). Si l'hypokaliémie est sévère, les concentrations sériques de magnésium seront aussi abaissées (8). Bien que l'excès d'aldostérone augmente la réabsorption du sodium, la natrémie est souvent normale puisqu'il y a aussi augmentation de la rétention d'eau (1). Si la polyurie est importante, la natrémie pourra toutefois être élevée (8). Tous ces symptômes ne sont cependant pas présents chez tous les patients (1).

L'hypertension n'est pas seulement due à l'augmentation du volume sanguin mais aussi, tel que suggéré par des modèles animaux, à une vasoconstriction due à l'augmentation du sodium intracellulaire dans les cellules du muscle lisse vasculaire (1). L'hypertension associée à l'HA est habituellement de modérée à sévère et est généralement plus sévère dans les cas d'adénome (1,6).

### DOSAGES DE L'ALDOSTÉRONÉ ET DE LA RÉNINE

L'aldostérone est présente dans le plasma à faible concentration (< 500 pmol/L chez les sujets sains) et est surtout dosée par des techniques RIA (9). Il existe plusieurs trousse de dosage qui

diffèrent par la spécificité de l'anticorps utilisé de même que par le procédé utilisé pour séparer les formes libre et liée à l'anticorps (10). Pour certaines méthodes, il est nécessaire de procéder tout d'abord à une extraction (9,11). La production d'aldostérone suit un cycle nyctéméral, les taux étant plus élevés au lever le matin. Le cycle ressemble à celui du cortisol, mais la production d'aldostérone ne dépend pas de l'ACTH (1). Les taux plasmatiques d'aldostérone sont augmentés par l'apport alimentaire en potassium, la restriction sodée et la station debout (8).

Dans le cas de la rénine, il est possible de mesurer sa masse en utilisant un essai radioimmunométrique ou de mesurer son activité enzymatique. Les premiers essais mesurant la masse de la rénine utilisaient des anticorps polyclonaux. Ces derniers reconnaissent également la prorénine, ce qui était problématique dans la détermination de la forme active de la rénine puisque la prorénine se retrouve dans la circulation à une concentration 10 fois plus élevée (9). En effet, la prorénine est libérée dans la circulation principalement par les reins mais aussi par les organes reproducteurs et les surrénales et cette libération n'est pas régulée comme celle de la rénine. Les premiers anticorps monoclonaux ont été développés dans les années 1980 (9). Dans la trousse de Sanofi-Pasteur (Eria Diagnostics), le premier anticorps monoclonal reconnaît les formes active et inactive de la rénine alors que le second anticorps monoclonal, marqué à l'iode<sup>125</sup>, est spécifique à la forme active (12). Pour la mesure de l'activité, l'angiotensine I produit par clivage de l'angiotensinogène endogène par la rénine après incubation à 37°C est dosé par RIA et la quantité d'angiotensine I présent dans un tube témoin gardé à 4°C est soustraite (10). Les essais pour le dosage de l'activité de la rénine n'étant pas standardisés, le temps d'incubation à 37°C est parfois allongé pour augmenter la sensibilité de l'essai (10).

La conversion périphérique *in vivo* de prorénine en rénine est pratiquement inexistante mais se produit *in vitro* lorsque le prélèvement est gardé pour une longue période à 4°C (13). Certains auteurs ont donc recommandé de prélever l'échantillon sanguin à la température de la pièce pour éviter la cryo-activation de la prorénine (9,10). Que l'échantillon (plasma EDTA) ait été prélevé sur glace ou non ne semble pas avoir d'impact sur le dosage de la masse si le plasma a été congelé rapidement (13). Par contre, les auteurs de cette étude ont observé une plus grande différence pour la mesure de l'activité, celle-ci étant plus élevée pour le prélèvement sur glace. Puisque la masse ne varie pas, la plus faible activité mesurée pour le prélèvement non refroidi pourrait être due soit à une perte d'activité car l'enzyme est instable ou encore à une dégradation du substrat endogène (9,13). La cryo-activation de la rénine est plus à craindre dans le sérum que dans le plasma EDTA parce que l'EDTA inhibe les protéases (10). Un échantillon hémolysé ne devrait pas être utilisé étant donné la présence d'angiotensinases dans les globules rouges (10). La production de rénine présente également une variation nyctémérale, les valeurs matinales étant plus élevées que celles de l'après-midi (8). L'activité de la rénine diminue avec l'âge (10).

La corrélation avec l'angiotensine II semble être meilleure pour la rénine immunoréactive (masse) que pour l'activité rénine (14). Les méthodes de dosage de la masse de la rénine sont plus faciles à standardiser étant donné qu'elles ne dépendent pas de la concentration endogène du substrat. De meilleurs CV inter et intra-laboratoires ont été rapportés (14). Cependant un programme de contrôle de qualité (CQ) interlaboratoires évaluant 48 laboratoires italiens utilisant la trousse de Sanofi-Pasteur a

relevé des CV interlaboratoires de l'ordre de 14 à 46% (12). Ce programme de CQ a révélé une imprécision élevée pour les basses concentrations de rénine (12). Il semble que la corrélation entre l'activité de la rénine et la rénine masse soit très bonne pour les valeurs élevées mais qu'elle le soit moins pour les valeurs basses ou dans les cas de néphropathie diabétique alors que la concentration de prorénine peut être jusqu'à 100 fois plus élevée que celle de la rénine (8,9).

## DIAGNOSTIC DE L'HYPERALDOSTÉRONISME PRIMAIRE

L'hypokaliémie ne peut être utilisée comme critère de dépistage de HA puisque de nombreux patients peuvent présenter une kaliémie normale (5,15,16). D'un autre côté, l'hypokaliémie manque de spécificité car la plupart des hypokaliémies chez les hypertendus sont dues à la prise de diurétiques (17). De même, le taux d'aldostérone peut se retrouver à l'intérieur des valeurs de référence. Toutefois, si le système rénine-angiotensine fonctionne normalement, on s'attend à ce que l'aldostérone soit abaissée lorsque la rénine est supprimée (18). C'est pourquoi le calcul d'un ratio aldostérone/rénine a été proposé comme test de dépistage. Ce ratio mettrait en évidence une production d'aldostérone inappropriée pour un taux de rénine donné. Le ratio généralement rapporté dans la littérature est basé sur la mesure de l'activité de la rénine.

Le ratio a été proposé la première fois pour le diagnostic de HA en 1976, mais son utilisation en clinique date du début des années 1980 (19) alors qu'une étude a démontré une spécificité de 100% pour un ratio > 60 (ou 1668) (Tableau 1) (20). Seulement le tiers des patients avec HA présentaient une hypokaliémie confirmant que ce paramètre est un mauvais critère de dépistage alors que le ratio au hasard semble avoir une bonne efficacité. En effet, le ratio demeurerait élevé malgré une modification de la consommation de sel ou la reprise des prélèvements à un moment différent dans la journée (20). Plusieurs études ont par la suite été faites pour déterminer l'efficacité du ratio et établir les meilleures conditions de prélèvement. Le Tableau 1 donne un aperçu des ratios proposés dans la littérature. Il est difficile de comparer les conclusions des diverses études non seulement parce que différents seuils sont utilisés mais aussi parce que différentes unités de mesure sont employées. L'aldostérone est exprimée en ng/dL aux USA et en pmol/L (SI) dans le reste du monde. L'activité de la rénine est exprimée en ng/mL/h.

Bien que le ratio soit accepté comme test de dépistage (8), le seuil à utiliser est controversé. En général, un ratio de 20 à 50 (554 à 1385) nécessite une évaluation supplémentaire (1,8,10), alors qu'un ratio > 70 (1939) avec une aldostérone  $\geq$  15 ng/dL (416 pmol/L) et une rénine  $\leq$  1 ng/mL/h est virtuellement diagnostique de l'HA (2).

Il y a très peu de données dans la littérature sur un ratio basé sur la mesure de la masse de la rénine active. Une équipe de Québec a publié des données préliminaires pour une population de sujets hypertendus et de volontaires sains. Tous les patients avec HA confirmé présentaient un ratio au hasard, calculé à partir de prélèvements faits le matin entre 8 h et 10 h, supérieur à 140. Des 54 patients avec HTE, un seul avait un ratio supérieur à 100 (106) qui s'est abaissé à 56 lors de la reprise des prélèvements. Des 67 sujets sains, 63 montraient un ratio inférieur à 100 et les quatre autres un ratio situé entre 100 et 140. À partir de ces données, les

**Tableau 1**

Différents ratios (concentration d'aldostérone/activité de la rénine) proposés dans la littérature.

Population	Ratio (ng/dL)/ ng/mL/h	Ratio (pmol/L)/ ng/mL/h	Auteurs	Ratio élevé (%) (% patients)	HA confirmé (% patients)	Spécificité du ratio
348 HT	60	1668	Hiramatsu et al, 1981	9 (3%)	9 (3%) 9 adénomes (33%) K < 3,5 mmol/L	100%
759 NT,HTE,HA (exclus si HT sévère)	30 (+ aldo > 20 ng/dL)	830 (+ aldo >554 pmol/L)	Weinberg et Fineberg, 1993	68 (9%)	62 (8%)	91% Sens 90% PPV 69% NPV 98% (épreuves fonctionnelles pour TOUS les patients)
90 HT réfractaire	100	2770	Gallay et al, 2001	15 (17%)	15 (17%) 10 adénomes 5 hyperplasies (67%) K < 3,5 mmol/L	100%
2160 HT (exclus si HT sévère)	50 (+ aldo > 15 ng/dL)	1385 (+ aldo > 416 pmol/L)	Mulatero et al, 2002	230 (11%)	154 (7%) 35 adénomes 119 hyperplasies	67%

auteurs proposent qu'un ratio < 100 suggère une HTE, qu'un ratio > 140 nécessite une épreuve de confirmation de HA (décrite plus loin) et qu'un ratio entre 100 et 140 devrait être contrôlé (14).

Faut-il arrêter la prise de médicaments hypotenseurs avant de déterminer le ratio ? Les patients chez lesquels on soupçonne un HA ont souvent une hypertension réfractaire nécessitant la prise de plusieurs médicaments. Il peut donc être risqué d'éliminer les médicaments durant les trois semaines nécessaires à la complète disparition de leurs effets (6). Puisque le ratio met en évidence la relation entre l'aldostérone et la rénine, il a été initialement inféré que les hypotenseurs n'affecteraient pas la mesure du ratio puisqu'aucun de ces médicaments n'est connu pour supprimer la rénine tout en stimulant l'aldostérone (3). Pour la même raison, il y a consensus pour arrêter la spironolactone six semaines avant de déterminer le ratio. En effet, cet antagoniste de l'aldostérone augmente l'aldostérone et la rénine modifiant la relation normalement observée entre ces deux éléments du système rénine-angiotensine (9). Puisqu'ils inhibent la production d'aldostérone, les antagonistes des canaux calciques et les inhibiteurs de l'ACE sont susceptibles de diminuer le ratio (2,4). L'effet devrait toutefois être plus marqué chez des sujets sains avec un système rénine-angiotensine normalement régulé que chez des patients présentant une production autonome d'aldostérone (17,21).

Lors d'une étude prospective, les inhibiteurs de l'ACE, les diurétiques, les antagonistes des canaux calciques et les  $\beta$ -bloqueurs n'ont pas empêché le diagnostic de HA dans une population de 90 patients avec hypertension mal contrôlée (21). Dans cette étude, un ratio au hasard > 100 (2770) a permis d'identifier 15 patients avec HA (10 avec adénome confirmé par histologie et 5 avec hyperplasie identifiée par TDM). L'absence de faux positifs suggère qu'un ratio > 100 est très spécifique même

en présence de médicaments hypotenseurs. La sensibilité de ce ratio n'a toutefois pu être déterminée dans cette étude. Une autre étude utilisant un seuil plus près de celui souvent rapporté dans la littérature (50 ou 1385) a permis de comparer l'effet d'une monothérapie sur le ratio par rapport au ratio déterminé un mois après arrêt de toutes médications dans une population de 2160 hypertendus (6). Un HA a été diagnostiqué chez 154 des 230 patients présentant un ratio > 50 (1385) et une concentration d'aldostérone > 15 ng/dL (416 pmol/L) (spécificité 67%). Le ratio a été calculé à partir de prélèvements faits entre 8 h et 10 h am en position debout. Tel que décrit précédemment, l'inhibition de la production d'aldostérone par les inhibiteurs de l'ACE et les  $\alpha$ -bloqueurs suggère une diminution possible du ratio, ce que les auteurs ont observé après deux mois de prise de fosinopril ou de doxazosine. Cette diminution n'a cependant occasionné aucun faux négatif (6). Le fosinopril (inhibiteur de l'ACE) ou le doxazosine ( $\alpha$ -bloqueur) pourraient donc être utilisés avant la détermination du ratio. L'amlodipine (bloqueur des canaux calciques) a également diminué le ratio et n'a causé qu'une faible proportion de faux négatifs. L'amlodipine pourrait donc être utilisé si absolument requis pour le contrôle de la pression. Les auteurs n'ont pas observé de faux négatifs mais cependant des faux positifs sont possibles avec les  $\beta$ -bloqueurs (atenolol) puisqu'ils provoquent une plus grande diminution de rénine que d'aldostérone (6).

### SENSIBILITÉ ET SPÉCIFICITÉ DU RATIO

Il y a peu de données dans la littérature sur la sensibilité du ratio pour le diagnostic de HA puisque la plupart des épreuves de confirmation (voir le texte ci-dessous) ne sont faites que chez les patients présentant un ratio élevé. Une bonne efficacité du test est rapportée (93%) parce que 40 patients sur 43 soumis à une

épreuve fonctionnelle avaient effectivement un HA et pourtant 77 patients avaient initialement été identifiés avec un ratio > 27 (750) (16). Les auteurs n'expliquent pas pourquoi les 34 autres patients n'ont pas été investigués et la proportion de faux positifs n'est pas forcément la même dans ce sous-groupe. Le Tableau 1 montre que la spécificité du ratio peut varier de 67% à 100% selon le seuil utilisé et la population étudiée. Plutôt que de s'intéresser à la sensibilité/spécificité clinique du ratio, un groupe de la clinique Mayo a évalué l'efficacité du ratio à détecter une production d'aldostérone inappropriée pour une concentration donnée de rénine. Si le ratio est bien le reflet de la relation entre l'aldostérone et la rénine, il devrait être indépendant de la concentration de la rénine. En effet, dans un système rénine-angiotensine normalement régulé, une augmentation de rénine devrait induire une augmentation appropriée d'aldostérone et le ratio ne devrait pas changer. Les auteurs ont donc déterminé un ratio à partir de prélèvements faits vers 8 h am en position couchée puis après une déambulation minutée de 30 minutes. La stimulation de la production de rénine par le passage à la position debout a augmenté significativement le ratio suggérant qu'il n'est pas indépendant de la concentration de rénine (22). Un ratio élevé semble être davantage le reflet d'une rénine basse (22). Il faut toutefois noter qu'une déambulation de 30 minutes n'est pas suffisante pour la stimulation maximale de la rénine mais est suffisante pour diminuer la clairance hépatique de l'aldostérone par diminution du débit hépatique (6).

## UTILITÉ DU RATIO

L'utilisation du ratio a suscité beaucoup de controverse dans la littérature. Bien que reconnu comme un test de dépistage de choix, son efficacité dépend de la population étudiée. Il est possible que la prévalence de HA ait été surestimée avec l'utilisation du ratio car une prévalence de 17 à 32% a été rapportée. Mais ces études étaient faites sur des populations ciblées. La prévalence dans la population hypertendue en général n'est pas vraiment connue (19). L'utilité clinique du ratio peut être remise en question quand on considère que certains auteurs suggèrent de répéter deux ou même trois fois la mesure du ratio avant d'exclure un diagnostic de HA à cause de la variabilité intra-individuelle de l'aldostérone et de la rénine et de l'imprécision des dosages (2,15,19,23).

La grande variabilité intra-individuelle de l'aldostérone et de la rénine expliquerait que le profil du système rénine-angiotensine soit très variable et que les patients ne montrent pas toujours toutes les caractéristiques de HA (rénine supprimée, aldostérone augmentée, ratio élevé). Une étude rétrospective chez 71 patients japonais avec adénome suggère que le ratio est le test de dépistage le plus sensible puisque 69% des patients avaient un ratio toujours élevé (> 35 (970) ) comparé à 61% des patients pour une aldostérone élevée (> 15 ng/dL (416 pmol/L)) et 52% des patients pour une rénine basse (< 0,5 ng/mL/h) (15).

De même, le ratio semble être moins sensible aux conditions de prélèvements que ne le sont les dosages d'aldostérone et de rénine. En effet, dans l'étude rétrospective japonaise, les auteurs n'ont pas observé de différence significative entre le ratio au hasard (pas de contrainte concernant la posture, l'heure du jour, la consommation de sel et la prise de médicaments à l'exception de la spironolactone) en clinique externe et le ratio déterminé sous hospitalisation (au moins 30 minutes en position couchée, à 9h am,

jeûne de 12 h, consommation de sel contrôlée, seuls médicaments les antagonistes des canaux calciques) alors que l'aldostérone était significativement plus basse dans le prélèvement au hasard (15).

Malgré tout, il est préférable, pour améliorer la performance diagnostique du ratio, de standardiser les conditions de prélèvement afin de favoriser les conditions assurant une rénine plus élevée. En effet, le ratio est très dépendant de la valeur de la rénine qui est le dénominateur. Une valeur basse de l'ordre de 0,1 ng/mL/h, comme on peut le voir chez les hypertendus âgés ou de race noire et chez certains patients avec HTE à rénine abaissée, sera associée à un ratio élevé même si l'aldostérone est aussi basse que 5 ng/dL (139 pmol/L) (2,8,19). Favoriser les conditions associées à une concentration plasmatique de rénine plus élevée permet également d'augmenter la précision du dosage de rénine qui est généralement assez faible dans les basses valeurs. Ainsi l'étude de Gallay et al (21) (ratio > 100 (2770)) rapporte un CV de 27% aux concentrations basses de rénine (0,4 ng/mL/h) comparé à 10% aux valeurs plus élevées (2,18 ng/mL/h). En plus d'éliminer la spironolactone (six semaines), il faut donc éviter les  $\beta$ -bloqueurs qui diminuent la rénine (arrêt deux semaines avant le prélèvement). Il faut aussi privilégier la position debout (assis) par rapport à celle couchée parce que la rénine est plus élevée en position debout (10). Les prélèvements devraient être effectués le matin parce que la rénine est alors plus élevée et après 2 heures de déambulation normale (6,8,17). Comme nous l'avons vu, une déambulation de 30 minutes n'est pas suffisante pour une stimulation maximale de la rénine (6).

L'efficacité du test de dépistage augmente lorsqu'il est fait chez une population bien ciblée. Les recommandations du groupe de travail canadien sur l'hypertension sont d'effectuer le dépistage de HA chez les patients hypertendus avec hypokaliémie spontanée, hypokaliémie sévère sous diurétiques (< 3 mmol/L) (8), hypertension réfractaire malgré trois médicaments ou plus ou en présence d'un incidentalome (25). Au Royaume-Uni, des auteurs recommandent quant à eux de faire le dépistage chez tous les patients hypertendus. Cette recommandation peut s'expliquer en partie par le fait que la spironolactone n'y est pas, du moins au moment de cette recommandation, approuvée pour le traitement de l'hypertension essentielle mais seulement pour le contrôle de la pression dans les cas d'adénome ou d'hyperplasie surrénalienne (4,24).

Le groupe de travail canadien sur l'hypertension recommande de calculer le ratio à partir de prélèvements faits le matin après 15 minutes en position assise (25). Notons que le repos assis de 15 minutes est une norme générale de standardisation des prélèvements permettant d'éviter les problèmes reliés à l'hémoconcentration ou à l'hémodilution suite à un changement de position. Le groupe de travail canadien recommande également d'utiliser le seuil le plus faible rapporté dans la littérature, soit 20 (554), avec confirmation des positifs. Il favorise donc une sensibilité maximale du test de dépistage. Certains auteurs suggèrent toutefois d'ajouter un seuil pour l'aldostérone, en général 15 ou 20 ng/dL (416 ou 554 pmol/L), afin d'augmenter la spécificité du ratio. La sensibilité en sera toutefois diminuée. Ainsi, Stowasser et Gordon (23) rapportent qu'un seuil d'aldostérone à 20 ng/dL (554 pmol/L) leur aurait fait manquer 20% des patients avec adénome. Un seuil plus bas pour l'aldostérone pourrait être utilisé. En effet une étude a démontré que tous les tests de confirmation effectués pour confirmer un ratio élevé (> 35 (970)) étaient négatifs lorsque

l'aldostérone était inférieure à 9 ng/dL (249 pmol/L) (5). Le groupe de travail canadien reconnaît que des taux d'aldostérone inférieurs à 12 ng/dL (330 pmol/L) sont rarement associés à un HA même lorsque le ratio aldostérone sur rénine est élevé (25).

### ÉPREUVES DE CONFIRMATION

Le diagnostic définitif de HA nécessite une confirmation avec une épreuve fonctionnelle pour montrer la production autonome d'aldostérone. Il est important de corriger l'hypokaliémie avant les épreuves fonctionnelles parce que celles-ci peuvent l'aggraver (8). L'épreuve étalon-or est l'augmentation du volume sanguin par infusion de saline (2 L en 4 h) ou par surcharge orale en sel (300 mmol/d pendant 3 jours) permettant de démontrer une absence de suppression de l'aldostérone en cas de HA. Les diurétiques devraient être arrêtés deux à quatre semaines avant l'évaluation pour éviter une hypokaliémie qui diminue la sécrétion de l'aldostérone. La consommation de sodium devrait être d'au moins 100 mmol/d (1).

Le captopril (inhibiteur de l'ACE) inhibe la conversion enzymatique de l'angiotensine I en angiotensine II. Chez les sujets sains, le captopril diminue la production d'aldostérone alors qu'il n'a que peu ou pas d'effet dans un cas de production autonome d'aldostérone. Un groupe de Québec a montré, dans une étude prospective, que le captopril (25 mg PO 2 h avant les dosages) est aussi efficace que la surcharge orale en sel pour le diagnostic de HA (11). La sensibilité des deux tests était semblable et les auteurs n'ont pas observé de différence significative entre les deux courbes de distribution cumulative d'aldostérone. La corrélation était excellente pour les concentrations individuelles d'aldostérone. La spécificité du test au captopril n'a toutefois pu être déterminée dans cette étude puisque seuls cinq patients avec HTE ont été investigués. Cette épreuve ne permet toutefois pas de distinguer l'adénome de l'hyperplasie (11). L'épreuve au captopril est mieux tolérée par les patients, leur pression demeurant plus stable pendant la durée de l'épreuve, et pourrait donc être très utile pour les patients avec hypertension sévère (pression diastolique > 115 mmHg) ou insuffisance cardiaque pour lesquels la surcharge sodique n'est pas indiquée (8,11).

Après établissement d'un diagnostic biochimique de HA, l'imagerie permet de distinguer un adénome d'une hyperplasie. Le diagnostic biochimique doit précéder l'imagerie parce que celle-ci peut trouver un incidentalome c'est-à-dire une masse non active. De 3 à 7% des individus de plus de 50 ans présenteraient un incidentalome (2). La tomodensitométrie (TDM) abdominale nécessite un scanner à haute résolution car plusieurs adénomes surrenaliens sont inférieurs à 1 cm (8). La spécificité de la TDM est cependant assez faible (environ 60%) et, lorsque disponible, la résonance magnétique nucléaire peut être préférable (19,25).

Le test de posture peut également être utilisé pour distinguer l'adénome de l'hyperplasie. Les prélèvements sont faits en position couchée le matin puis après 2 à 4 h de déambulation (10). Dans l'adénome, la rénine reste supprimée et l'aldostérone n'augmente pas après la déambulation. L'aldostérone peut même diminuer de façon paradoxale alors qu'elle augmentera dans l'hyperplasie. On suppose que les surrenales hyperplasiques demeurent sensibles à une faible augmentation de la rénine (1). Le cortisol devrait également être dosé afin d'éliminer la possibilité que l'augmentation d'aldostérone soit due à la corticotropine (7).

Il y a toutefois une controverse sur l'efficacité du test de posture, l'aldostérone augmentant parfois dans l'adénome (1,9).

Si la TDM est négative ou équivoque, on peut procéder à un cathétérisme percutané transfémoral bilatéral des veines surrenales (8). Le prélèvement veineux au niveau des surrenales permet de déterminer si la production d'aldostérone n'est augmentée que d'un seul côté. Mais cette procédure est invasive et techniquement difficile (25% d'échec) (1). Le dosage simultané du cortisol permet d'écarter la possibilité d'une fausse variation de l'aldostérone due à un stress ou à une dilution (8). En présence d'un adénome, le ratio aldostérone/cortisol s'infléchit du côté de la lésion.

### TRAITEMENT

La surrenalectomie par laparoscopie est indiquée chez les jeunes patients avec HA confirmé et une masse de plus de 1 cm ou chez les patients avec latéralisation démontrée par cathétérisme percutané transfémoral bilatéral des veines surrenales (2). Environ 50% des patients vont demeurer normotendus 5 ans après la surrenalectomie (2). Le maintien de l'hypertension après la chirurgie est relié à l'âge du patient au moment du diagnostic de HA (15). Le traitement médicamenteux (spironolactone) est recommandé pour tous les autres patients. Il est aussi acceptable dans les cas d'adénome si le patient refuse l'opération parce que celle-ci ne garantit pas de guérison absolue et que très peu d'adénomes deviennent malins (2). Les antagonistes des canaux calciques et les inhibiteurs de l'ACE peuvent également être utiles dans le traitement de HA (2).

### CONTINUUM ENTRE LES DIVERSES FORMES D'HYPERTENSION ESSENTIELLE

La physiopathologie de l'adénome et de l'hypertrophie des surrenales est inconnue (1). Les symptômes de HA idiopathique sont généralement moins sévères que ceux de l'adénome. L'hypokaliémie et la suppression de la rénine sont moins marqués ce qui amène certaines autorités à croire que ce syndrome n'est pas différent cliniquement de HTE avec rénine abaissée (1). Cette dernière décrit un groupe de patients hypertendus avec rénine supprimée mais aldostérone normale ce qui excluait le diagnostic de HA. Cependant l'aldostérone est alors inappropriée pour la concentration de rénine (18). Il est maintenant reconnu que certains patients avec HA ont une aldostérone normale. Dans l'hypothèse d'un continuum, le diagnostic d'une HTE à rénine basse ou d'une hyperplasie surrenalienne sera posé en fonction du seuil choisi. Mais la distinction entre ces deux entités cliniques n'a pas vraiment d'importance si le traitement est le même.

La spironolactone ne semble pas être plus efficace qu'une autre classe d'hypotenseurs dans le traitement de HTE à rénine basse mais semble être un bon prédicteur de la réponse à la chirurgie dans HA avec adénome. Elle procure également un bon contrôle de la pression dans les cas d'hyperplasie surrenalienne (3). De plus de faibles doses de spironolactone ont montré un effet cardio-protecteur dans l'insuffisance cardiaque suggérant un effet bénéfique du médicament allant au-delà de la diminution de la pression (2). La spironolactone présente toutefois des effets secondaires importants comme des perturbations du cycle menstruel chez la femme et une gynécomastie, de l'impotence et une diminution de libido, suite à l'inhibition de la biosynthèse des

stéroïdes, chez l'homme. Il est donc important de bien cibler les patients qui pourraient bénéficier le plus de ce médicament. Le ratio aldostérone/rénine semble prometteur pour identifier ce groupe de patients mais l'étude suggérant un tel rôle pour le ratio n'était pas randomisée. L'effet bénéfique de la spironolactone sur le contrôle de la pression était peut-être dû à une meilleure compliance des patients (3). Une étude randomisée est donc nécessaire à la confirmation du rôle prometteur du ratio dans l'identification des patients qui pourraient bénéficier le plus d'un traitement à la spironolactone.

## RÉFÉRENCES

- Orth DN, Kovacs WJ. The adrenal cortex. In: Williams textbook of endocrinology, 9<sup>e</sup> éd., Montréal : W.B. Saunders Co ;1998 p. 517-664.
- Thakkar RB, Oparil S. Primary aldosteronism: a practical approach to diagnosis and treatment. *J Clin Hypertens* 2001;3:189-95.
- Padfield PL. Primary aldosteronism, a common entity? the myth persists. *J Hum Hypertens* 2002;6:159-62.
- Foo R, O'Shaughnessy KM, Brown MJ. Hyperaldosteronism: recent concepts, diagnosis, and management. *Postgrad Med* 2001;77:639-44.
- Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C, Cortes P, Soto J, Pinto M et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1863-7.
- Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, Veglio F. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002;40:897-902.
- Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998;339:1828-34.
- Williams GH, Dluhy RG. Pathologies de la corticosurrénale. In: Harrison, Principes de médecine interne, 15<sup>e</sup> éd., Paris : Médecine-Sciences, Flammarion ;2001, p.2084-105.
- Cartledge S, Lawson N. Aldosterone and renin measurements. *Ann Clin Biochem* 2000;37:262-78.
- Demers LM, Whitley RJ. Function of the adrenal cortex. In: Tietz textbook of clinical chemistry, 3<sup>e</sup> éd., Montréal : W.B. Saunders Co. ;1999, p.1531-69.
- Agharazii M, Douville P, Grose JH, Lebel M. Captopril suppression versus salt loading in confirming primary aldosteronism. *Hypertension* 2001;37:1440-3.
- Piffanelli A, Morganti A, Mantero F, Cianetti A, Zucchelli GC, Giovannini G et al. Supraregional interlaboratory quality-control survey for an immunoradiometric renin assay. *Clin Chem* 2001;47:2148-50.
- Ulmer PS, Meikle AW. Sample requirements for plasma renin activity and immunoreactive renin. *Clin Chem* 2000;46:1442-4.
- Racine MC, Douville P, Lebel M. Functional tests for primary aldosteronism: value of captopril suppression. *Curr Hypertens Rep* 2002;4:245-9.
- Tanabe A, Naruse M, Takagi S, Tsuchiya K, Imaki T, Takano K. Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2489-94.
- Lim PO, Rodgers P, Cardale K, Watson AD, MacDonald TM. Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary care population. *The Lancet* 1999;353:40.
- Weinberger MH, Fineberg NS. The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. *Arch Intern Med* 1993;153:2125-9.
- Stowasser M. Hyperaldosteronism: primary versus tertiary. *J Hypertens* 2002;20:17-9.
- Kaplan NM. Cautions over the current epidemic of primary aldosteronism. *Lancet* 2001;357:953-4.
- Hiramatsu K., Yamada T., Yukimura Y., Komiya I., Ichikawa K. Ishihara M. et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med*. 1981;141:1589-93.
- Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, Toivola B, Davidson RC. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis* 2001;37:699-705.
- Montori VM, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E, Turner ST. Validity of the aldosterone-renin ratio used to screen for primary aldosteronism. *Mayo Clin Proc* 2001;76:877-82.
- Stowasser M, Gordon RD. The aldosterone-renin ratio and primary aldosteronism. *Mayo Clin Proc* 2002;77:202-3.
- Lim PO, MacDonald TM. Cautions over idiopathic aldosteronism (Letter). *Lancet* 2001;358:332-3.
- Zarnke KB, McAlister FA, Campbell NR, Levine M, Schiffrin EL, Grover S et al. The 2001 Canadian recommendations for the management of hypertension: Part one – Assessment for diagnosis, cardiovascular risk, causes and lifestyle modification. *Can J Cardiol* 2002;18:604-24.

## ABRÉVIATIONS

- ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine  
 ACTH : hormone corticotrope ou corticotropine  
 CQ : contrôle de qualité  
 CV : coefficient de variation  
 HA : hyperaldostéronisme primaire  
 HT : hypertension  
 HTE : hypertension essentielle  
 NPV : valeur prédictive négative  
 NT : normotension  
 PPV : valeur prédictive positive  
 RIA : radioimmunoessai  
 TDM : tomodensitométrie