



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Facteurs associés au devenir tensionnel chez 75 patients opérés d'un
hyperaldostérionisme primaire**

Présentée et soutenue publiquement le 21 septembre 2018 à 18 heures
au Pôle Formation
Par Sophie Delattre- Willerval

JURY

Président :

Madame le Professeur Marie – Christine Vantigham

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Robert Caiazza
Monsieur le Professeur Sébastien Aubert
Monsieur le Docteur Pascal Delsart

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Claire Douillard

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

HAP	Hyperaldostéronisme primaire
HTA	Hypertension artérielle
ARP	Activité Rénine Plasmatique
RAR	Rapport Aldostérone / Activité Rénine Plasmatique
ECA	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
NEM	Néoplasies Endocriniennes Multiples
FH	Hyperaldostéronisme Familial
SFE	Société Française d'Endocrinologie
ACTH	Adrénocorticotrophine (Adreno Cortico trophic Hormone)
SRAA	Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone
CVS	Cathétérisme Veineux Surrénalien
IS	Index de Sélectivité
IL	Index de Latéralisation
DXM	Dexaméthasone
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
PA	Pression Artérielle
PAS	Pression Artérielle Systolique
PAD	Pression Artérielle Diastolique
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
SAS	Syndrome d'Apnée du Sommeil
MAPA	Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle
HAS	Haute Autorité de Santé
HVG	Hypertrophie Ventriculaire Gauche
IMC	Indice de masse corporel
ECG	Électrocardiogramme

Table des matières

RESUME	1
INTRODUCTION	1
I. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES	2
A. ANATOMIE DES SURRENALES	2
1. <i>La glande surrénale droite</i>	2
2. <i>La glande surrénale gauche</i>	3
B. EMBRYOLOGIE ET HISTOLOGIE DES SURRENALES.....	4
C. LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE (SRAA).....	5
1. <i>Rôle du SRAA</i>	5
2. <i>Régulation de la rénine</i>	6
3. <i>Mécanismes d'action locale de la prorénine et de la rénine</i>	6
D. L'ALDOSTERONE.....	8
1. <i>Biosynthèse de l'aldostérone</i>	8
2. <i>Régulation de la synthèse d'aldostérone</i>	10
3. <i>Action de l'aldostérone (figure 6)</i>	12
II. L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE	14
A. DEFINITION DE L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE.....	14
B. PREVALENCE DE L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE	14
C. PRESENTATION CLINIQUE DE L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE	14
D. PRESENTATION BIOLOGIQUE DE L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE	15
E. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	15
F. RETENTISSEMENT DE L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE	16
1. <i>Complications cardio-vasculaires</i>	16
2. <i>Complications rénales</i>	17
G. ÉTIOLOGIES DE L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE.....	18
1. <i>Formes sporadiques d'hyperaldostérone primaire</i>	18
2. <i>Formes familiales</i>	21
H. DEPISTAGE DE L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE.....	23
1. <i>Indications au dépistage de l'hyperaldostérone primaire</i>	23
2. <i>Moyen de dépistage de l'hyperaldostérone primaire : le RAR</i>	24
3. <i>Conditions de dépistage de l'hyperaldostérone primaire</i>	26
I. DIAGNOSTIC POSITIF DE L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE.....	27
J. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DE L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE	28
1. <i>Imagerie en coupes</i>	28
2. <i>Le cathétérisme veineux surrénalien</i>	30
3. <i>Scintigraphie au noriodocholestérol sous freinage à la dexaméthasone</i>	31
K. STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE	31
L. TRAITEMENTS.....	33
1. <i>Traitement chirurgical</i>	33
2. <i>Traitement médical</i>	34
III. DEVENIR TENSIONNEL CHEZ LES PATIENTS OPERES	35
PATIENTS ET METHODES	37
I. CARACTERISTIQUES DE L'ETUDE	37
II. PATIENTS	37
A. CRITERES D'INCLUSION.....	37
B. CRITERES D'EXCLUSION	37
III. MATERIEL ET METHODES	38
A. PARAMETRES ETUDIES	38
1. <i>Données recueillies</i>	38

2.	<i>Paramètres analysés</i>	46
3.	<i>Le devenir tensionnel : définition de la répartition des patients au sein de 3 groupes.</i>	47
B.	ANALYSES STATISTIQUES	47
RESULTATS		49
I.	DESCRIPTION DE LA POPULATION	49
A.	PARAMETRES ANTHROPOMETRIQUES ET RETENTISSEMENT DE L'HTA	49
B.	CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES DE LA POPULATION	52
C.	RESULTATS DES EXAMENS MORPHOLOGIQUES ET/OU FONCTIONNELS	52
1.	<i>Aspect morphologique</i>	52
2.	<i>Résultats scintigraphiques</i>	53
3.	<i>Résultats du cathétérisme veineux surrénalien</i>	54
II.	RESULTATS POST OPERATOIRES	55
A.	RESULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES	55
1.	<i>Description</i>	55
2.	<i>Résultats anatomopathologiques et examens morphologiques</i>	56
3.	<i>Caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des nodules</i>	57
B.	RESULTATS TENSIONNELS.....	58
1.	<i>Selon les PA de consultation pré et post-opératoires</i>	58
2.	<i>Selon que les patients soient guéris, améliorés, ou non améliorés</i>	60
3.	<i>Y a-t-il des facteurs statistiquement liés à la guérison, l'amélioration ou la non amélioration tensionnelle ?</i>	62
DISCUSSION		71
CONCLUSION		79
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		80

RESUME

Contexte : La chirurgie réalisée dans le cadre d'un hyperaldostéronisme primaire (HAP) permet d'obtenir la guérison biologique dans la quasi-totalité des cas, mais la guérison tensionnelle n'est obtenue que dans 20 à 55% des cas. L'objectif de notre étude est d'essayer d'identifier les facteurs anthropométriques, biologiques et anatomopathologiques qui seraient statistiquement associés au devenir tensionnel des patients après une surrénalectomie unilatérale pour HAP entre 1996 et 2016.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée au sein du CHU de Lille. Les patients ont bénéficié d'une évaluation pré-opératoire et au minimum à un an post-opératoire. Ils étaient considérés comme ; 1) **guéris** sur le plan tensionnel si la pression artérielle systolique (PAS) de consultation à 1 an post-opératoire était inférieure à 140 mmHG et la pression artérielle diastolique (PAD) inférieure à 90 mmHG et en l'absence de traitement, 2) **améliorés** s'il existait une diminution de 20 mmHG de la PAS de consultation et/ou une diminution de 10 mmHG de la PAD de consultation à 1 an post-opératoire avec soit le même nombre de traitements, soit avec moins de traitements ou si la pression artérielle était la même avec moins de traitements, 3) **non améliorés** si la pression artérielle (PAS et PAD) de consultation à 1 an post-opératoire était stable ou augmentée et le nombre de traitements inchangés ou augmentés.

Résultats : 75 patients ont été inclus avec un sexe ratio de 40 femmes pour 35 hommes. L'âge moyen était de 51 ans (\pm 10 ans). 68 patients avaient un adénome de Conn et 7 patients avaient une anatomopathologie non classique d'adénome de Conn. Sur le plan tensionnel, 18 de nos patients (24%) étaient guéris, 47 patients (62,7%) étaient améliorés et 10 patients (13,3%) n'étaient pas améliorés à un an post-opératoire. Les patients ont plus de chance d'être guéris s'ils sont de sexe féminin ($p=0,009$), s'ils sont jeunes ($p<0,005$), si l'IMC est faible ($p=0,006$), si le niveau de la pression artérielle pulsée est bas ($p=0,029$), ou s'il n'y a pas d'insuffisance rénale ($p=0,034$).

Conclusion : La surrénalectomie unilatérale pour HAP permet de guérir ou d'améliorer l'HTA des patients dans 86% des cas. Le sexe féminin, l'âge jeune, l'IMC bas, le niveau de pression artérielle pulsée bas en pré-opératoire et l'absence d'insuffisance rénale sont des facteurs de bon pronostic concernant le devenir tensionnel des patients opérés pour un HAP.

INTRODUCTION

L'hyperaldostéronisme primaire (HAP) est la cause la plus fréquente d'hypertension artérielle (HTA) secondaire d'origine endocrinienne. La prévalence de l'HAP a été largement réévaluée ces dernières années et est actuellement estimée entre 5 et 10 % des patients hypertendus (1).

L'HAP correspond à une sécrétion excessive et inappropriée de l'aldostérone freinant la sécrétion de rénine et de ce fait relativement indépendante du système rénine-angiotensine (Conn JW 1955 (2)). Il se traduit par une rétention sodée et une fuite rénale de potassium, ce qui va entraîner une hypertension artérielle associée dans les formes les plus sévères à une hypokaliémie. Différentes études ont démontré une augmentation du risque cardio-vasculaire et de la mortalité chez les patients ayant un HAP non spécifiquement traité en comparaison aux patients ayant une hypertension artérielle essentielle (3), (4), (5), (6), (7).

L'hyperaldostéronisme primaire, qui représente une cause potentiellement curable d'hypertension artérielle, est accessible à un traitement médical spécifique par antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes ou à un traitement chirurgical (surrénalectomie). Le traitement chirurgical est indiqué dans les formes où la sécrétion d'aldostérone est latéralisée, permettant d'obtenir la guérison « biologique » dans la quasi-totalité des cas. En revanche, la guérison « tensionnelle » n'est obtenue que dans 20 à 55% des cas selon les études (8), (9), (10). Pour expliquer cette limitation de l'efficacité tensionnelle, certains paramètres sont déjà connus (ancienneté de l'HTA, IMC >25, sexe masculin (11), (12)) mais d'autres facteurs restent à rechercher.

Notre étude est de type observationnelle rétrospective. Son objectif est d'essayer d'identifier les facteurs anthropométriques, biologiques, morphologiques et anatomopathologiques qui seraient statistiquement

associés au devenir tensionnel des patients ayant bénéficié d'une surrénalectomie pour un hyperaldostéronisme primaire entre 1996 et 2016. Leur connaissance permettrait de mieux repérer les patients qui pourraient prétendre soit à une guérison tensionnelle, soit à une amélioration tensionnelle ou bien ceux qui ne tireraient probablement pas bénéfice de la chirurgie. Nous verrons également si l'étude des résultats anatomopathologiques pourrait nous renseigner sur le devenir tensionnel et donc sur la surveillance des patients.

I. Rappels physiologiques

A. Anatomie des surrénales

Les glandes surrénales sont au nombre de deux. Elles sont situées en position antéro-supérieure par rapport au rein. Elles sont entourées d'une mince capsule entourant un parenchyme friable de couleur jaune.

Le parenchyme est divisé en deux parties ; la partie périphérique correspond à la corticale, de couleur claire et de consistance ferme. La partie centrale correspond à la médullaire, de couleur foncée et très friable.

1. La glande surrénale droite

La glande surrénalienne droite a une extrémité inférieure étalée, une extrémité supérieure effilée, un bord externe concave et un bord interne convexe. Sa face antérieure présente une dépression d'où émane la veine principale. Elle mesure 5 centimètres de haut, 3 centimètres de large, et pèse 8 g chez l'adulte. Son grand axe est oblique en dehors et en haut.

Sa vascularisation artérielle est assurée par trois pédicules principaux : un pédicule supérieur formé de 3 ou 4 branches venant de l'artère diaphragmatique inférieure, un

pédicule moyen formé par l'artère capsulaire moyenne naissant directement de l'aorte et un pédicule inférieur naissant de l'artère rénale droite ou de l'aorte.

Le retour veineux est assuré par la veine surrénale principale, émergeant de la face antéro-externe et se jetant directement dans la veine cave inférieure, et accessoirement par des veines supérieures se drainant dans les veines diaphragmatiques.

2. La glande surrénale gauche

La glande surrénale gauche est moins volumineuse que la droite. Sa face antérieure aplatie, est marquée d'un sillon d'où émane la veine surrénale principale. Sa face postérieure est légèrement convexe, orientée en arrière et en dedans. L'extrémité inférieure est située au contact du pédicule rénal. Elle se situe dans la loge rénale et est séparée du rein par le feuillet inter-surréno-rénal, sur le bord interne du rein gauche.

Sa vascularisation artérielle est assurée par trois pédicules : un pédicule supérieur formé de courtes branches descendantes et de l'artère diaphragmatique inférieure gauche, un pédicule moyen formé par l'artère capsulaire moyenne, inconstante et naissant directement de l'aorte et un pédicule inférieur naissant de l'artère rénale gauche, constituant l'artère capsulaire inférieure.

Le retour veineux est principalement assuré par la veine surrénale principale.

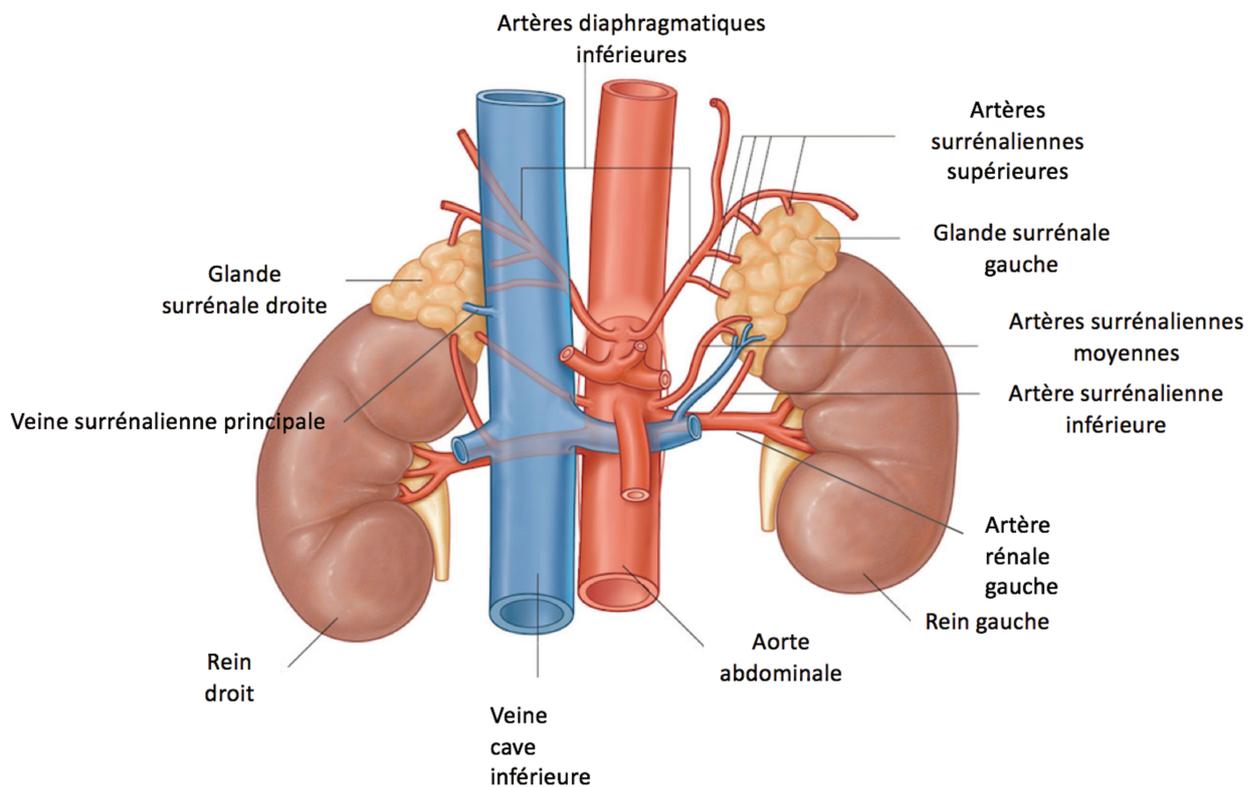


Figure 1 Anatomie des surrénales "Elsevier Masson"

B. Embryologie et histologie des surrénales

1) La corticosurrénale située en périphérie de la glande et originaire du mésoblaste, assure la sécrétion des stéroïdes.

Le cortex surrénalien est divisé en 3 zones distinctes qui jouent différents rôles dans la production d'hormones stéroïdiennes.

- a) La zone glomérulée sécrète les minéralocorticoïdes, et correspond à la zone la plus externe du cortex surrénalien sous la capsule surrénalienne.
- b) La zone fasciculée sécrète les glucocorticoïdes.
- c) La zone réticulée sécrète les androgènes. Elle est composée majoritairement de petites cellules éosinophiles.

2) La médullo-surrénale située au centre de la glande, est originaire de l'ectoblaste. Les cellules chromaffines de la médullosurrénale permettent la sécrétion des catécholamines.

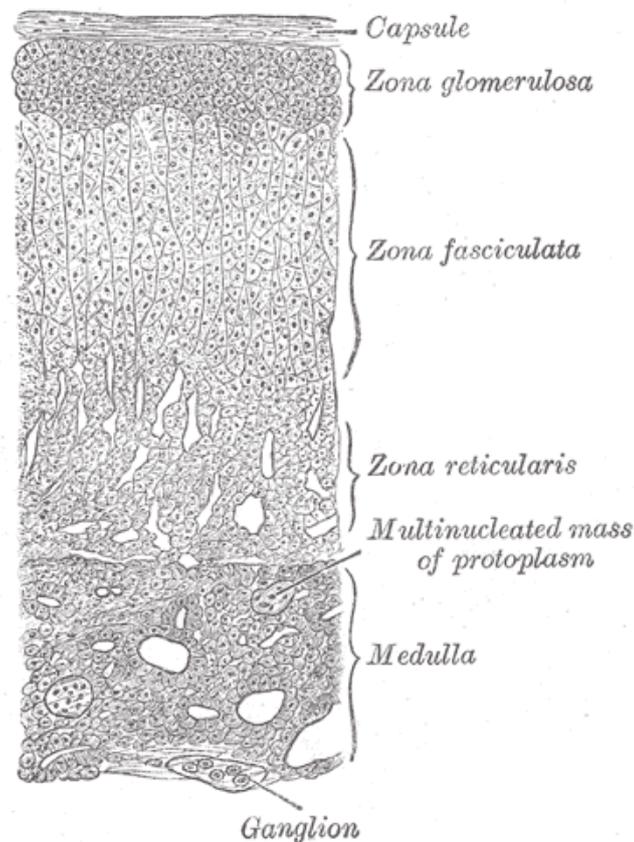


Figure 2 Aspect histologique des surrénales "Henry Gray Anatomy of the human body planche 1185"

C. Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Le système rénine-angiotensine-aldostérone est le principal facteur de régulation de l'équilibre hydro-sodé responsable du niveau de la pression artérielle.

1. Rôle du SRAA

La rénine permet l'hydrolyse de l'angiotensinogène en angiotensine I. Elle est sécrétée principalement sous forme de pro-rénine inactive et dans 10 % des cas directement sous forme de rénine active par les cellules myoépithéliales de l'appareil juxta-glomérulaire rénal dans la média de l'artériole afférente. L'angiotensinogène est sécrété par les hépatocytes de façon constitutive et régulé de façon transcriptionnelle

et/ou post-transcriptionnelle par les stéroïdes, l'angiotensine II, et les hormones thyroïdiennes.

L'angiotensine I (décapeptide inactif) est clivée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) en angiotensine II dont les principaux effets biologiques sont :

- une stimulation de la production d'aldostérone par les cellules de zone glomérulée
- une vasoconstriction sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux
- une augmentation de la soif et une sécrétion de vasopressine
- une stimulation de la réabsorption du sodium par le tubule distal via le canal épithélial sodique ENaC.
- une inhibition de la sécrétion de rénine et de l'angiotensinogène

2. Régulation de la rénine

Il existe 4 mécanismes principaux impliqués dans la régulation de la synthèse et de la sécrétion de la rénine. Le premier est la stimulation des barorécepteurs situés dans la paroi de l'artériole afférente du glomérule. Ainsi, la sécrétion de rénine est stimulée par la baisse de la pression de perfusion. Le deuxième mécanisme est l'innervation sympathique via la stimulation des récepteurs bêta adrénergiques des cellules juxta-glomérulaires. Le troisième mécanisme est le rétrocontrôle négatif exercé par l'angiotensine II par action directe sur les récepteurs AT1 et AT2 situés au niveau des cellules de l'appareil juxta-glomérulaire.

Le dernier mécanisme est le signal paracrine généré par le débit urinaire de chlorure de sodium dans le tube distal en regard de la macula densa. La baisse du débit aboutit à une baisse de la réabsorption de sodium par les cellules juxta glomérulaires stimulant alors la sécrétion de rénine.

3. Mécanismes d'action locale de la prorénine et de la rénine

La rénine clive l'angiotensinogène en un décapeptide, l'angiotensine I. Dans certains tissus, la rénine est fixée par des récepteurs, ce qui permet une production locale d'angiotensine II indépendante de son pool plasmatique. Ces récepteurs sont

présents sur le cœur, le cerveau, le rein, le placenta et le foie. Parmi ces récepteurs, deux types ont été clairement caractérisés : il s'agit des récepteurs de la prorénine-rénine et des récepteurs du mannose-6 phosphate/insulin-like factor II. Ces récepteurs ont une affinité plus importante pour la prorénine que pour la rénine. Ils agissent par deux voies. Tout d'abord leur activation par la prorénine est responsable d'effets cellulaires angiotensine II-indépendant via l'activation des MAP kinases (mitogen-activated protein kinase) et d'ERK (extra cellular signal-regulated kinases) et d'autre part ils agissent en augmentant la synthèse d'angiotensine I par la prorénine et la rénine.

Lorsqu'elle est fixée à ces récepteurs, la prorénine est biologiquement active (sans être transformée en rénine). Par ailleurs ces récepteurs augmentent par quatre l'activité de la rénine pour convertir l'angiotensinogène en angiotensine I.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) a également une action sur le système kallibréine-kinine et dégrade la bradykinine. Celle-ci possède un effet vasodilatateur direct et indirect en stimulant la synthèse de monoxyde d'azote et de guanosine phosphate cyclique et en activant la libération d'autres vasodilatateurs comme la prostaglandine E2 et la prostacycline.

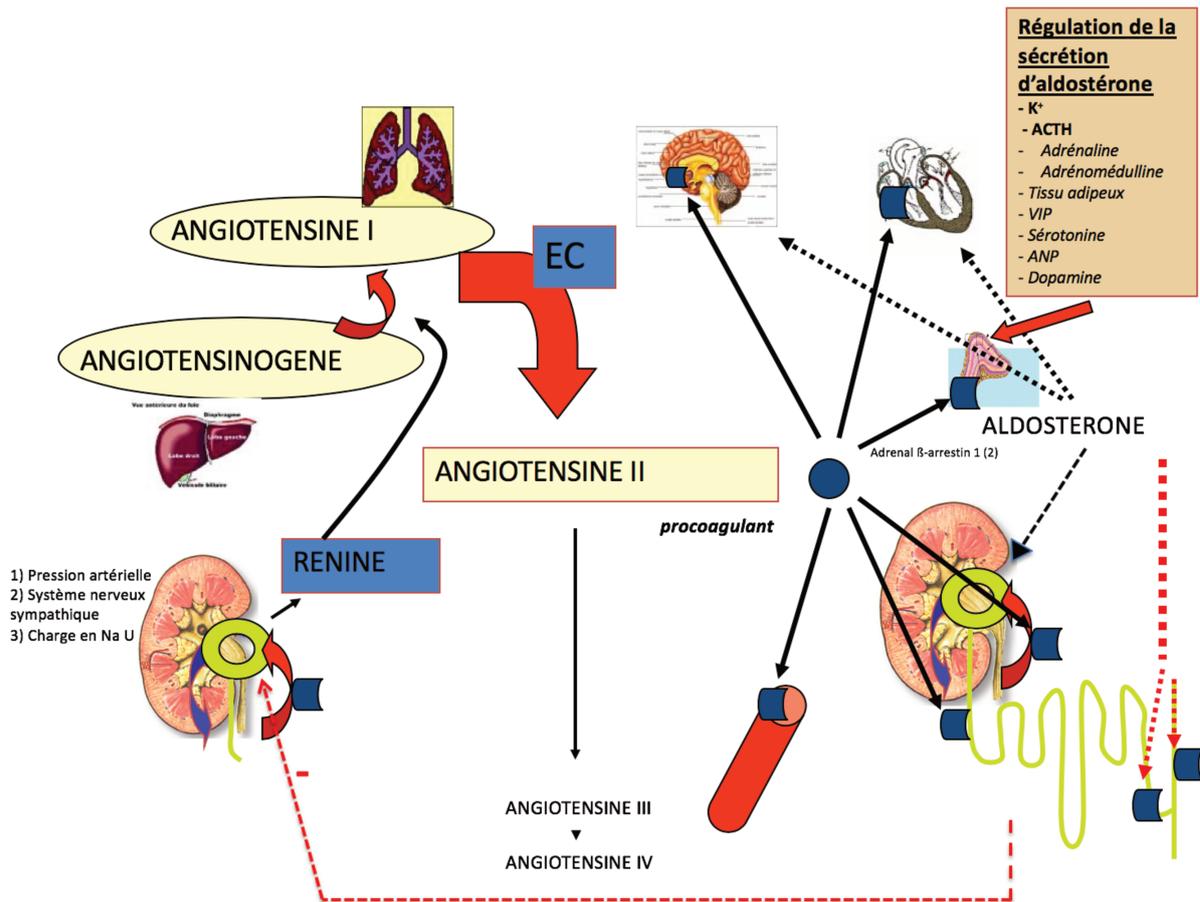


Figure 3 Régulation du système rénine-aldostérone-angiotensine
« Lymeropoulos A. et al, PNAS 2009 »

D. L'aldostérone

1. Biosynthèse de l'aldostérone

L'aldostérone est une hormone qui a été isolée et caractérisée en 1953 (13). Elle est sécrétée par la zone glomérulée de la corticosurrénale. La surrénale est constituée de deux principales zones : la corticosurrénale, qui produit les hormones stéroïdiennes et la médullo surrénale qui produit les catécholamines. La corticosurrénale comporte trois zones histologiquement différentes qui ont chacune une spécificité fonctionnelle propre. Il s'agit de la zonation histo-fonctionnelle qui permet la stéroïdogénèse, grâce à l'expression des enzymes dédiées. C'est dans la

zone glomérulée (qui représente 15% du cortex surrénalien), qu'a lieu la production des minéralocorticoïdes dont le produit fini est l'aldostérone.

Rappels sur la stéroïdogénèse :

Le cholestérol (principalement issu du LDL-cholestérol circulant), substrat commun initial de la voie métabolique conduisant à la synthèse des stéroïdes, est transformé successivement en pregnénolone, progestérone, 11-déoxycorticostérone (DOC), corticostérone (B), 18-hydroxycorticostérone puis aldostérone, lors des différentes étapes enzymatiques successives. Les enzymes sont pour la plupart des membres de la famille du cytochrome P450. Ce sont des hémoprotéines qui catalysent des réactions d'oxydation ou d'hydroxylation à partir d'une molécule d'oxygène et d'un coenzyme, le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydroxylé (NADPH).

La 2-bêta-hydroxysteroid déhydrogénase/delta 5-4 isomérase (3β HSD) est la seule enzyme de la stéroïdogénèse n'appartenant pas au cytochrome P450.

La première étape clé de la stéroïdogénèse est l'entrée du cholestérol dans la mitochondrie par le transporteur STAR (steroidogenic acute regulatory protein). Une fois transporté jusqu'à la membrane interne de la mitochondrie, le cholestérol est clivé pour former la pregnénolone sous l'action du cytochrome P450_{scc} (P450 cholesterol side chain cleavage enzyme). Après un retour au niveau du cytoplasme, la pregnénolone est convertie en progestérone par la 3 bêta-hydroxysteroid-déhydrogénase (3β -HSD) de type 2. Les réactions enzymatiques diffèrent ensuite selon les zones fonctionnelles.

Dans la zone glomérulée, la 11- β -hydroxylase convertit la déoxycorticostérone (DOC) en corticostérone (B). Enfin l'aldostérone-synthase transforme la corticostérone en aldostérone (étape finale). Ces deux enzymes sont codées par le gène *CYP11B2*.

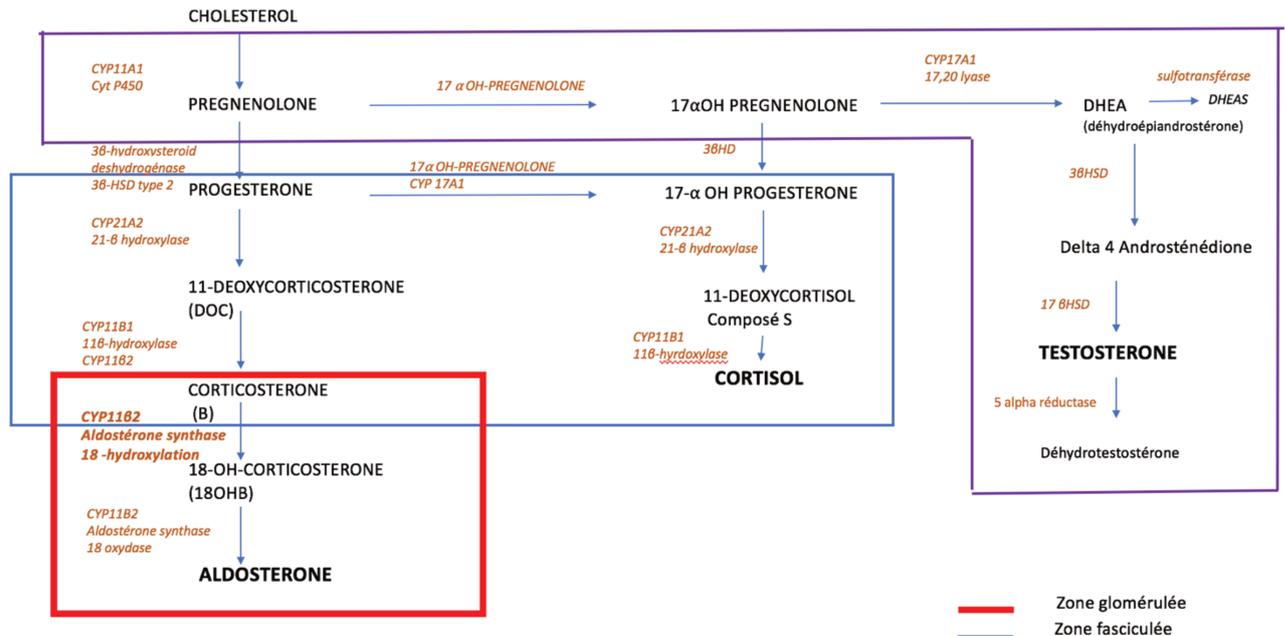


Figure 4 Stéroïdogénèse

CYP 11A1 :cytochrome P450 side chain clivage enzyme

CYP21A2 :21 β hydroxylase

CYP11 β 1 :11 β hydroxylase

CYP11 β 2 :aldostérone synthase

CYP17A1 :17 hydroxypregnénone

3 β -HSD :3 β hydroxysteroid-déshydrogénase

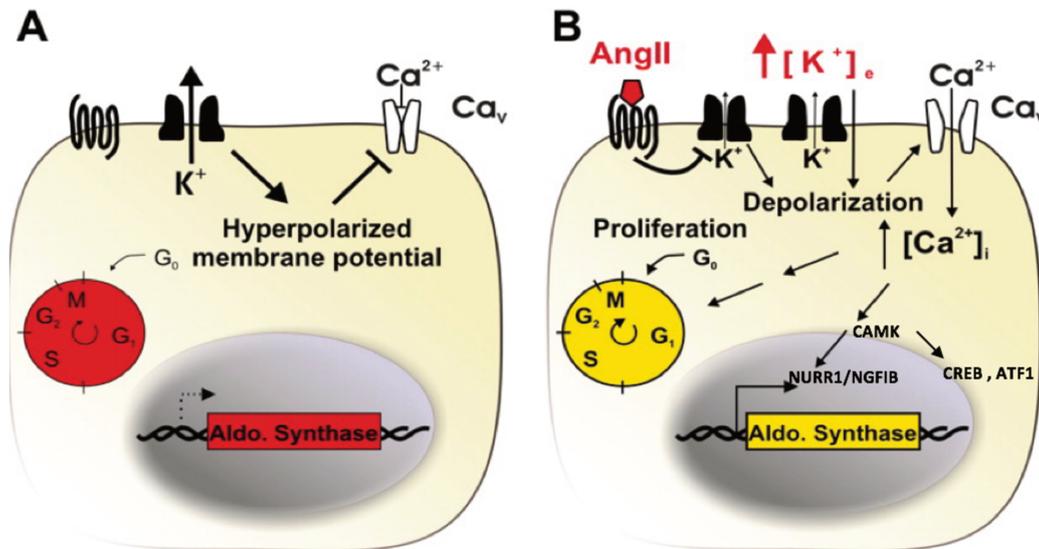
17 β -HSD :17 β hydroxysteroid-déshydrogénase

2. Régulation de la synthèse d'aldostérone

La sécrétion de l'aldostérone est stimulée essentiellement par l'angiotensine II et l'hyperkaliémie. L'adrénocorticotrophine (ACTH) stimule également sa production en situation aiguë et le peptide natriurétique atrial (ANP) a une action inhibitrice sur sa production. L'angiotensine II, en se fixant sur son récepteur AT1 (récepteur couplé à la protéine G et situé à la surface des cellules de la zone glomérulée) inhibe les canaux potassiques, entraînant une dépolarisation de la cellule via le TASK (twik acid sensitive channel), puis une activation des canaux calciques voltage dépendant L et T permettant ainsi l'entrée du calcium dans la cellule pour aboutir à la transcription du gène CYP 11 β 2 (codant pour l'aldostérone

synthase). Il existe aussi une régulation paracrine de l'aldostérone via l'adrénaline, la noradrénaline, l'AVP, la sérotonine et l'ACTH.

L'aldostérone est inactivée par des réactions de réduction et de conjugaison (14),(15).



A: cellule glomérulée au repos

B: cellule glomérulée activée par l'afflux de potassium et par l'angiotensine II

Figure 5 Activation de la synthèse d'aldostérone (Choi et al. Science 2011 et Seidel et Sholl 2016)

In zona glomerulosa, binding of angiotensin II (AngII) to its receptor inhibits potassium channels via G protein signaling. This leads to depolarization and opening of voltage-gated calcium channels. Increased intracellular calcium results in the activation of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase (CAMK) and the activation of transcription factors, such as NURR1 (Nuclear receptor related 1 protein)/NGFIB (nerve growth factor IB), CREB (C-AMP response element binding-protein), and ATF-1 (cyclic AMP-dependent transcription factor). As a consequence, genes involved in proliferation and aldosterone production (e.g., aldosterone synthase, CYP11B2) are activated.

3. Action de l'aldostérone (figure 6).

Le principal effet de l'aldostérone est rénal et permet la rétention de sodium et l'excrétion du potassium urinaire. La réabsorption de sel et d'eau provoque une expansion volémique qui élève indirectement les résistances vasculaires périphériques. L'expansion volémique et l'aldostérone ont un effet inotrope positif, entraînant une augmentation du débit cardiaque. La déplétion potassique stimule aussi la vasoconstriction artérielle. L'ensemble de ces phénomènes est à l'origine de l'hypertension artérielle.

L'aldostérone a des effets rapides et des effets retardés apparaissant deux à trois heures après son pic de sécrétion et pouvant se prolonger jusque dans les vingt-quatre heures :

1) Ses effets rapides sont la conséquence de son action membranaire par stimulation de l'échangeur Na^+/H^+ qui favorise l'absorption de Na^+ au pôle apical des cellules pariétales du néphron. L'élévation de la concentration de sodium intracellulaire active ensuite le canal épithélial sodique qui permet la réabsorption du sodium au pôle apical des cellules du néphron (figure 6).

2) Ses effets tardifs sont la conséquence de son action nucléaire : l'aldostérone pénètre dans la cellule, se lie à un récepteur minéralocorticoïde situé au niveau cytoplasmique, pénètre dans le noyau, se fixe sur ses récepteurs nucléaires spécifiques en doigts de zinc et encode les protéines dédiées souvent appelées AIP (aldosterone induced proteins). Par exemple, ces AIP entraîneront l'activation de la pompe Na^+/K^+ -ATPase située au pôle basal des cellules du néphron distal et du colon. La diminution de la concentration de sodium intracellulaire sous l'effet de la Na^+/K^+ -ATPase favorise sa réabsorption passive au niveau du pôle apical par les canaux sodiques (figure 6).

De plus, l'aldostérone en renforçant les jonctions intercellulaires, évite la diffusion passive des électrolytes.

Outre son effet rénal, l'aldostérone a une action directe au niveau des fibres vasculaires lisses qu'elle contracte. L'aldostérone présente également des effets cérébraux et cardiaques. En effet, l'aldostérone supprime l'expression de TFAM (mitochondrial transcription factor A) et TFB2M (mitochondrial transcription factor B2), ce qui a pour conséquence une diminution de la transcription de SERCA 2a (sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca^{2+}) (qui est le facteur de la dilatation artérielle médiée par le nitrate, lui aussi abaissé chez les patients ayant un HAP) (16).

Par ailleurs, peut-être par l'intermédiaire de ses effets sur les électrolytes, l'aldostérone a un effet inotrope positif et un effet coronaroccontracteur.

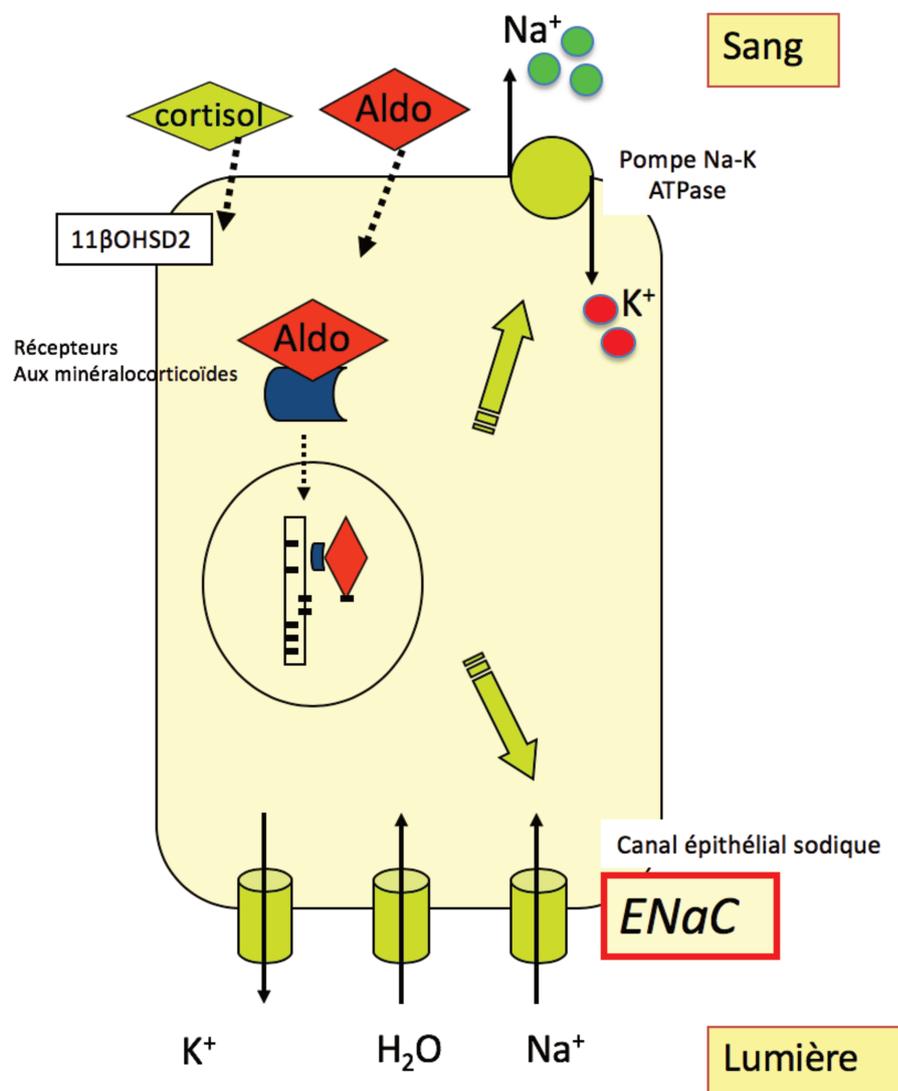


Figure 6 : Mécanisme d'action de l'aldostérone (Booth R.E., Adv. Physiol. Educ 2002)

II. L'hyperaldostéronisme primaire

A. Définition de l'hyperaldostéronisme primaire

L'HAP correspond à une sécrétion excessive et inappropriée de l'aldostérone freinant la sécrétion de rénine et de ce fait relativement indépendante du système rénine-angiotensine (Conn JW 1955). Il se traduit par une rétention sodée et une fuite rénale de potassium, ce qui va entraîner une hypertension artérielle associée dans les formes les plus sévères à une hypokaliémie.

B. Prévalence de l'hyperaldostéronisme primaire

La recherche de la prévalence de l'HAP a fait l'objet de nombreuses études épidémiologiques depuis plusieurs années. Kayser C. et al. ont montré dans une méta-analyse portant sur 39 études que la prévalence de l'HAP chez les patients hypertendus, varie de 3,2 à 12,7% lorsqu'il s'agit d'une prise en charge classique de première ligne et de 1 à 29,8% dans les centres de référence (17). Cette variabilité peut être en partie liée aux différentes méthodes de diagnostic mais relève surtout du type de population chez qui elle est évaluée : la prévalence est clairement plus élevée chez les patients ayant une HTA réfractaire et évalués dans les centres experts. Les études les plus récentes rapportent que la prévalence de l'HAP varie même entre 15 et 20 % chez les patients ayant une hypertension résistante (18) (19).

C. Présentation clinique de l'hyperaldostéronisme primaire

L'hyperaldostéronisme primaire entraîne une hypertension artérielle systolo-diastolique. Si l'hypertension est sévère, elle peut elle-même devenir symptomatique et s'enrichir de signes neurosensoriels (céphalées, acouphènes, épistaxis, myodésopsies), voire se compliquer d'accidents vasculaires cérébraux de nature hémorragique pour la plupart. Les patients peuvent aussi présenter des signes cliniques d'hypokaliémie tels qu'un syndrome polyuro-polydipsique, des troubles neuromusculaires de type de faiblesse musculaire, crampes, crises de tétanie, ou

d'iléus paralytique. En général, il n'y a pas d'œdèmes des membres inférieurs associés à l'HTA compte tenu de la sécrétion de facteurs natriurétiques.

D. Présentation biologique de l'hyperaldostéronisme primaire

Classiquement sur le plan biologique, il existe :

- une hypokaliémie associée à une kaliurèse conservée et inadaptée.
- une aldostérone plasmatique normale ou augmentée et inadaptée aux valeurs de l'activité rénine plasmatique ou de la rénine active qui sont basses.
- une aldostéronurie élevée
- une alcalose métabolique
- une altération de la tolérance glucidique par mécanisme d'insulinorésistance qui peut entre autre être lié à l'hypokaliémie.

L'hypokaliémie n'est présente que dans les cas les plus sévères. Mulatero et al. ont montré que la proportion de patients ayant une hypokaliémie au diagnostic est comprise entre 9 et 37% (20). La moitié des patients présentant un adénome de Conn et 17% des patients ayant une hyperplasie bilatérale des surrénales ont une hypokaliémie seulement selon Rossi et al. (21).

E. Diagnostic différentiel

Il existe plusieurs causes secondaires d'hypertension artérielle, notamment réno-vasculaires et qui ne seront pas détaillées ici. Les autres causes d'HTA secondaires peuvent relever d'une endocrinopathie, la première d'entre elles étant l'hyperaldostéronisme primaire. Les autres causes d'endocrinopathies responsables d'HTA sont : l'hypercorticisme (maladie ou syndrome de Cushing dépendant ou non de l'ACTH), les phéochromocytomes, l'acromégalie, parfois l'hyperthyroïdie (mais il s'agit plus d'un éréthisme cardiaque), l'hyperparathyroïdie primaire par le biais de l'hypercalcémie et enfin rarement certains autres types d'hyperminéralocorticismes. Face à une HTA associée à une hypokaliémie, le diagnostic différentiel de l'hyperaldostéronisme primaire sera principalement celui de l'hypercorticisme (l'excès de cortisol ayant une action minéralocorticoïde en se fixant sur le même récepteur

aux minéralocorticoïdes que celui de l'aldostérone). Le profil biologique sera donc celui d'une ARP basse et une aldostérone normale ou basse (freinée pas la rétention hydrosodée liée à l'action minéralocorticoïde du cortisol). Le rapport Aldostérone/Rénine (ou Aldostérone/Activité RéninePlasmatic) sera donc normal ou légèrement augmenté. Devant ce même profil biologique et après avoir écarté le syndrome de Cushing, il s'agira d'évoquer les rares excès de précurseurs de l'aldostérone (précurseurs minéralocorticoïdes) présents en raison de blocs enzymatiques dans certaines tumeurs surrénaliennes (tumeurs à déoxycorticostérone (DOC), à corticostérone (B) ou à 18-hydroxycorticostérone (18-OHB).

Enfin, devant une HTA avec hypokaliémie d'apparition précoce avec frein de l'ARP et de l'aldostérone, il pourra s'agir d'une maladie génétique liée à une mutation du canal épithélial sodique (syndrome de Liddle).

F. Retentissement de l'hyperaldostéronisme primaire

1. Complications cardio-vasculaires

Les patients ayant une hypertension artérielle (HTA) liée à un HAP ont un risque cardio-vasculaire plus élevé que ceux ayant une HTA essentielle à niveau tensionnel comparable. Ils ont significativement plus d'atteintes coronariennes (4% versus 0,6%), d'accidents vasculaires cérébraux (12% versus 3,4%), et de fibrillations auriculaires (7,3% versus 0,6%) (odds ratio respectivement à 6,5 ; 4,2 ; 12,1) (22).

Etude	Atteinte coronarienne	Atteinte Cérébrovasculaire	Arythmie cardiaque soutenue
Milliez et al 2005	6,5	4,2	12,1
Catena et al. 2008	2,8	4,4	4,9
Savard et al. 2013	2,6	–	5,0
Mulatero et al. 2013	0,9	2,2	2,2

Figure 7 Risque relatif d'évènements cardiovasculaires des patients ayant un HAP en comparaison aux patients ayant une HTA essentielle

L'HAP entraîne une augmentation du volume télédiastolique, une augmentation de l'épaisseur des parois du ventricule gauche dont le risque est majoré dans l'HAP par rapport à une HTA classique en raison des effets propres de l'aldostérone sur la fibre myocardique. Il en résulte une augmentation du risque de fibrose myocardique au niveau du ventricule gauche (23), (24).

De la même façon, l'HAP majore en lui-même le risque d'une dysfonction endothéliale, celui de la modification de la vélocité de l'onde de pouls et de l'épaisseur de la média et de l'intima des artères carotidiennes (25), (26).

2. Complications rénales

Sur le plan rénal, il existe une hyperfiltration glomérulaire relative, observée lors du diagnostic des patients souffrant d'HAP comparé à des sujets ayant une HTA essentielle (27). Il existe une microalbuminurie deux fois plus fréquente chez les patients ayant un HAP que chez les patients ayant une HTA essentielle de même niveau tensionnel (28).

Ces anomalies rénales pourraient être réversibles après traitement et s'expliqueraient par une adaptation fonctionnelle des reins à l'hyperaldostéronisme primaire (29).

G. Étiologies de l'hyperaldostéronisme primaire

Pour pouvoir proposer un traitement adapté, il est important de bien différencier les différentes étiologies d'HAP.

1. Formes sporadiques d'hyperaldostéronisme primaire

a) L'adénome de Conn

« L'adénome surrénalien producteur d'aldostérone ou adénome de Conn » a été décrit pour la première fois en 1955 (2) et correspond à environ 40% des causes d'HAP (30).

L'adénome de Conn est une tumeur de la cortico-surrénale mesurant classiquement moins de 2 cm, bien limitée, de couleur jaune safran, bombant à la surface du cortex. La couleur jaune safranée le distingue des autres adénomes corticosurréaliens non fonctionnels qui sont de couleur jaune plus pâle (33). Histologiquement, il est constitué de cellules spongiocytaires de grande dimension à noyau central et à cytoplasme clair, finement vacuolisé. Le reste de la glande peut souvent être le siège d'une hyperplasie intéressant la zone glomérulée. Cette hyperplasie peut être diffuse seule, micro ou macronodulaire ou mixte.

Les nodules de la corticosurrénale peuvent apparaître comme le résultat d'une hyperplasie compensatoire localisée des cellules de la corticosurrénale en réponse à des modifications ischémiques attribuées à l'athérosclérose ou à l'hypertension artérielle. La présence d'une hyperplasie et/ou de nodules micro ou macronodulaires dans la zone péri-tumorale apparaît comme une caractéristique spécifique de l'adénome de Conn car elle est classiquement absente des surrénales présentant des adénomes producteurs de glucocorticoïdes (31). Lorsque les patients ont été traités par spironolactone, des « corps à spironolactone » peuvent être visualisés.

La production d'aldostérone au sein d'un adénome de Conn est classiquement décrite comme autonome et indépendante du SRAA mais sensible à l'ACTH. En pratique, de nombreux adénomes producteurs d'aldostérone peuvent à l'inverse être sensibles au SRAA et indépendants de l'ACTH, raison pour laquelle le profil de sécrétion selon la position (orthostatisme) n'est plus retenu comme un critère d'affirmation du diagnostic étiologique.

Choi et al ont décrit deux mutations somatiques de type gain de fonction G151R et L168R dans le canal KCNJ5 (Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily J Member 5) chez 36% des adénomes producteurs d'aldostérone (32). Ces résultats ont été confirmés par l'équipe de Boulkroun qui a retrouvé des mutations somatiques du canal KCNJ5 chez 34% des patients ayant un adénome producteur d'aldostérone de manière sporadique et isolée. Ces mutations étaient spécifiques des adénomes producteurs d'aldostérone (33). Elles conduisent à la dépolarisation membranaire entraînant une activation du canal calcique déclenchant l'influx cellulaire du calcium dans la cellule qui conduira à l'augmentation de production de l'aldostérone.

D'autres mutations ont été décrites : sous unité ATP1A1 (Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 D) de la Na^+/K^+ -ATPase, sous unité ATP2B3 (ATPase Plasma Membrane Ca^{2+} Transporting 3) de la Ca^{2+} -ATPase membranaire (perméabilité Na^+ ou H^+ conduisant à la dépolarisation membranaire) ou bien les mutations du canal calcique CACNA1D (Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 D) directement impliqué dans l'augmentation de l'influx calcique dans la cellule.

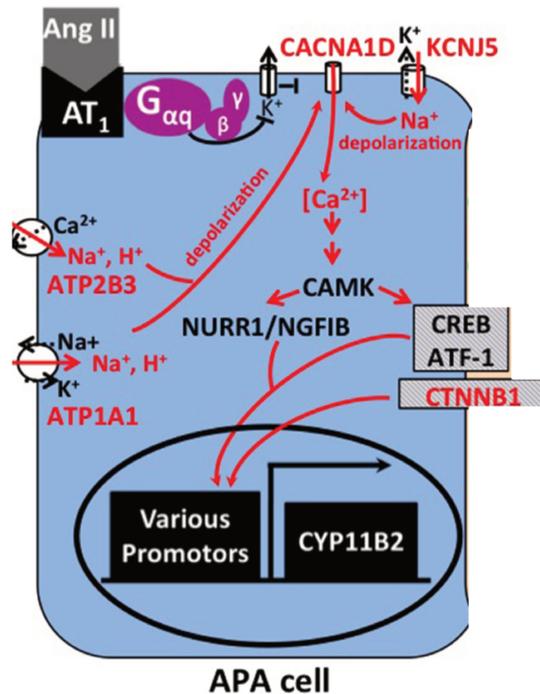


Figure 8 Voies de signalisation de la production d'aldostérone et mutations somatiques « Seidel et Scholl, June 2016 »

In zona glomerulosa, binding of angiotensin II (AngII) to its receptor inhibits potassium channels via G protein signaling. This leads to depolarization and opening of voltage-gated calcium channels. Increased intracellular calcium results in the activation of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase (CAMK) and the activation of transcription factors, such as NURR1 (Nuclear receptor related 1 protein) /NGFIB (nerve growth factor IB), CREB (C-AMP response element binding-protein), and ATF-1 (cyclic AMP-dependent transcription factor).

- CACNA1D: Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 D
- ATP2B3: ATPase Plasma Membrane Ca²⁺ Transporting 3
- ATP1A1: Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 D
- KCNJ5: Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily J Member 5

b) L'hyperplasie bilatérale des surrénales

L'hyperplasie bilatérale des surrénales correspond à un groupe très hétérogène dans lequel les surrénales peuvent être normales, hypertrophiques voire micro ou macronodulaires de manière uni ou bilatérale.

Sur le plan biologique il existe une production autonome d'aldostérone, gardant classiquement une sensibilité à l'activité rénine plasmatique et à l'angiotensine II

mais de manière inconstante et sans que cela en fasse un critère de diagnostic positif à lui seul.

c) Autres causes sporadiques d'hyperaldostéronisme primaire

Les autres causes d'HAP sont plus rares et peuvent correspondre à l'hyperplasie surrénalienne primitive unilatérale, ou bien exceptionnellement au corticosurréalome dont la prévalence est de 1 à 9 pour un million, avec parfois un profil de cosécrétion comprenant le cortisol, l'aldostérone et/ou des androgènes surrénaliens. Le corticosurréalome peut aussi sécréter de manière isolée de l'aldostérone (3% d'entre eux) (34). Des cas de productions ectopiques ovariennes ou rénales (35) ont également été décrites.

2. Formes familiales

a) Hyperaldostéronismes primaires familiaux (FH)

Plusieurs anomalies génétiques germinales sont responsables d'un hyperaldostéronisme familial (FH). Il est particulièrement recommandé de rechercher un FH chez les patients ayant un HAP avant l'âge de 20 ans et/ou une histoire familiale d'HAP avant l'âge de 20 ans.

(1) Hyperaldostéronisme primaire familial de type I ou FH-I

Le FH-I est une forme rare héréditaire d'hyperaldostéronisme primitif sensible aux corticoïdes, caractérisée par une hypertension d'apparition précoce avec hypokaliémie le plus souvent. Le FH-I peut aussi être lié à un hyperaldostéronisme primaire avec la particularité d'être quasi complètement dépendant de l'adrénocorticotrophine (ACTH), avec une surproduction de 18-oxocortisol et de 18-hydrocortisol (stéroïdes hybrides). Il correspond à un crossing-over irrégulier au sein

du chromosome 8 entre le gène CYP11 β 1 (11- β hydroxylase responsable de la synthèse du cortisol et sensible à l'ACTH) et le gène CYP11 β 2 (aldostérone synthase), aboutissant ainsi à un gène chimérique (conduisant à la production d'aldostérone sous le contrôle de l'ACTH). Il est recommandé de rechercher un FH-1 chez les patients ayant un HAP confirmé avant l'âge de 20 ans, avec ou sans hypokaliémie ou chez un patient ayant un HAP confirmé avec une histoire familiale d'accident vasculaire cérébral avant 40 ans. Le diagnostic vise à identifier la présence d'un gène hybride CYP11 β 1/ β 2.

(2) Hyperaldostéronisme primaire familial de type II ou FH-II

Le FH-II présente les mêmes caractéristiques cliniques qu'un HAP sporadique. Le diagnostic n'est posé que s'il existe deux ou plusieurs membres atteints dans une famille. Il s'agit d'un HAP non freinable par les glucocorticoïdes. Il n'y a pas de gène causal identifié à ce jour et aucun test génétique ne peut être proposé aux patients. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion si la recherche génétique de FH-I et FH-III est négative et que le patient est hypertendu avec une histoire familiale d'HAP.

(3) Hyperaldostéronisme primaire familial de type III ou FH-III

Le FH-III se manifeste avec une hypertension artérielle sévère, d'apparition précoce chez l'enfant et résistante au traitement, accompagnée d'une hypokaliémie profonde. Il correspond à une mutation du gène KCNJ5 codant pour le canal potassique de la cellule glomérulée (cf figure 8). Le diagnostic génétique se fait par PCR-séquençage du gène KCNJ5 et après avoir écarté un FH de type I.

(4) Hyperaldostéronisme primaire familial de type IV ou FH-IV

Le FH-IV a été décrit chez les patients ayant une HTA et un HAP avant l'âge de 10 ans. Il est associé à des mutations de novo du gène CACNA1H (canal calcique de la cellule glomérulée) (cf figure 6). Le diagnostic génétique se fait par PCR-séquençage

du gène CACNA1H et vise à rechercher d'abord la présence de la mutation récurrente p.Met1549Val du gène CACNA1H.

D'autres mutations sont en cours d'identification.

b) Autres formes d'hyperaldostérionisme primaire familial

L'HAP peut très rarement rentrer dans le cadre des néoplasies endocriniennes multiples (NEM) ou s'associer à un syndrome neurologique complexe avec des crises épileptiques, en association avec des mutations de novo du gène CACNA1D (canal calcique de la cellule glomérulée).

H. Dépistage de l'hyperaldostérionisme primaire

1. Indications au dépistage de l'hyperaldostérionisme primaire

Avant 2016 et donc pour ce qui a concerné la très grande majorité du recrutement des patients inclus dans notre étude, les indications à la réalisation du dépistage de l'HAP étaient (36) :

- patients ayant une HTA grade II (>160-179/100-109 mmHG) ou grade III (>180/110 mmHG)
- HTA associée à une anomalie surrénalienne
- une HTA et une hypokaliémie spontanée non induite par des diurétiques
- une HTA réfractaire
- une HTA associée à une histoire familiale d'HTA s'étant révélée précocement ou associée à la survenue d'un AVC chez le sujet jeune (< 40 ans)
- antécédent familial au 1^{er} degré d'HTA associée à un HAP
- une hypokaliémie avec fuite potassique urinaire

En 2008, sont apparues les recommandations de l'Endocrine Society (Funder, JCEM 2008) puis en 2016 sont publiées celles de la Société Française d'Endocrinologie. Dans ces dernières, les situations nécessitant la recherche d'un HAP sont :

- une HTA sévère (pression artérielle systolique >180 mmHg ou une pression artérielle diastolique > 120 mmHG).
- une HTA résistante correspondant à une pression artérielle (PA) non contrôlée en consultation (PA $\geq 140/90$ mmHg chez un sujet de moins de 80 ans et PAS ≥ 150 mmHg chez les sujets de plus de 80 ans et confirmée par une mesure en dehors du cabinet médical (auto mesure $\geq 135/85$ mmHg et/ou une MAPA \geq à $135/85$ mmHg sur 24 H, \geq à $135/85$ mmHg en période diurne ou $\geq 120/70$ mmHg en période nocturne)) malgré une stratégie thérapeutique comprenant des règles hygiéno-diététiques adaptées et une trithérapie anti-hypertensive depuis au moins 4 semaines comprenant au moins un diurétique thiazidique
- une HTA associée à une hypokaliémie, qu'elle soit associée ou non à la prise d'un diurétique.
- une HTA ou une hypokaliémie associée à un incidentalome surrénalien.

2. Moyen de dépistage de l'hyperaldostéronisme primaire : le RAR.

Le RAR (Rapport Aldostérone sur Rénine ou rapport Aldostérone /Activité Rénine Plasmatique (ARP)) s'est révélé être le marqueur diagnostique le plus sensible pour le dépistage de l'HAP, et donc plus performant que l'aldostérone plasmatique seule, l'aldostéronurie ou l'hypokaliémie. Mais il n'est pas suffisant à lui seul pour établir le diagnostic positif de l'HAP. Le RAR va consister à mesurer, dans les conditions standardisées, la rénine (sous forme de rénine directe encore appelée rénine active ou sous forme de son activité enzymatique appelée activité rénine plasmatique (ARP)) et l'aldostérone. Il est le reflet d'une sécrétion d'aldostérone accrue ou normale mais en tout cas inadaptée aux valeurs basses de l'ARP.

Les méthodes d'évaluation de la rénine peuvent être réalisées selon deux techniques : la mesure de la rénine directe ou la mesure de son activité enzymatique. L'activité rénine plasmatique est privilégiée dans certaines équipes comme à Lille en raison d'une meilleure sensibilité de dosage dans certaines circonstances (imprégnation en œstrogènes notamment).

Cependant, la technique de réalisation de l'ARP est confrontée à une technicité assez longue et coûteuse, raison pour laquelle en ville la mesure de la rénine directe (ou rénine active) est le plus souvent choisie (méthode automatisée, résultats en deux heures). A Lille, c'est l'ARP qui a été réalisée pour l'exploration de nos patients, le dosage d'ARP étant moins soumis aux variations d'angiotensinogène notamment en cas d'hépatopathie ou de variation d'imprégnation oestrogénique.

Avant 2016, le seuil d'aldostérone/ARP le plus souvent retenu pour un dépistage positif était à 250 en position debout (aldostérone plasmatique en pg/mL et l'ARP en ng/ml/h). Après revue de la littérature et suite aux diverses recommandations, notamment celles de la SFE de 2016, le seuil est défini en conditions standardisées (cf paragraphe suivant) et les valeurs du seuil diffèrent selon la méthode de dosage (rénine ou ARP) et les unités utilisées comme en témoigne ce tableau ci-dessous.

	Rénine directe <u>mUI/L</u>	Rénine directe <u>pg/ml=CmUI/L</u>	Activité rénine plasmatique <u>ng/ml/h</u>	Activité rénine plasmatique <u>pmol/l/min</u>
Aldostérone <u>pmol/L</u>	64	64 x C	830	70
Aldostérone <u>pg/ml (ng/L)</u>	23	23 x C	300	25

Figure 9 Seuils de dépistage minimum pour le diagnostic d'HAP chez un patient exploré en conditions standardisées « recommandations de la SFE 2016 »

 Seuils utilisés au CHU de Lille depuis 2016

Facteur de conversion $1\text{pg/ml} = C\text{ mUI/L}$

3. Conditions de dépistage de l'hyperaldostéronisme primaire

Même si les patients inclus dans notre étude ont majoritairement été diagnostiqués selon des critères un peu différents de ceux désormais proposés dans les recommandations de la SFE en 2016, nous vous proposons pour des raisons didactiques et de mise à jour des connaissances dans ce travail de thèse, de vous présenter ici les étapes de l'algorithme diagnostique actuellement préconisé dans l'HAP.

Selon « *les recommandations de la société française d'endocrinologie (SFE) de 2016* », il est désormais proposé que les mesures soient réalisées en **conditions standardisées**, c'est-à-dire le matin, plus de deux heures après le lever, en position assise depuis 5 à 15 minutes, en régime normosodé (apports sodés < à 200 mmol/24H) et en normo-kaliémie (potassium entre 3,5 et 5 mmol/L) (avec ou sans supplémentation potassique) et sans traitement interférant avec le système rénine angiotensine.

Les médicaments interférant avec le SRAA doivent alors être remplacés par les inhibiteurs calciques si possible non dihydropyridiniques, des vasodilatateurs périphériques ou des antihypertenseurs d'action centrale. Sont également évités les œstrogènes et certains progestatifs à activité anti-minéralocorticoïde (drospirénone).

Le dépistage va consister à mesurer, dans les conditions standardisées la rénine (sous forme de rénine directe encore appelée rénine active ou sous forme de son activité enzymatique appelée ARP) et l'aldostérone. On mesurera alors le RAR (Rapport Aldostérone sur Rénine).

Médications	Aldostérone	Rénine	RAR	Délai d'interruption (en semaines)	
Diurétiques thiazidiques	→↑	↑↑	↓ (FN)	2	FP: faux positifs
Diurétiques de l'anse	↑	↑↑	↓ (FN)	2	FN: faux négatifs
Antag. Rc minéralocortic.	↑	↑↑	↓ (FN)	6	RD: rénine directe
IEC et Sartan	↓	↑↑	↓ (FN)	2	ARP :activité rénine plasmatique
Inhibiteur de la rénine	↓	↑ si RD ↓ si ARP	↓ (FN) ↑ (FP)	6	Rc: récepteur
β-bloqueur	↓	↓↓	↑ (FP)	2	
Agoniste alpha2 central (clonidine)	↓	↓↓	↑ (FP ?)	2 (idéalement)	
AINS	↓	↓↓	↑ (FP)	2 (idéalement)	
IRS	↑	↑	↓ (FN)	?	

Figure 10 Impact des traitements sur le SRAA et délai d'interruption du traitement avant exploration selon les « recommandations de la SFE »

Il existe une élévation de l'aldostérone et de la rénine à l'orthostatisme. L'heure de prélèvement joue donc un rôle sur la stimulation de la rénine et de l'aldostérone compte tenue d'une meilleure adaptation aux changements de posture le matin.

Les situations qui peuvent entraîner une sous-estimation du RAR par activation du système rénine angiotensine sont la grossesse, l'HTA réno-vasculaire dont la sténose de l'artère rénale, l'HTA maligne, la restriction sodée, et l'hypokaliémie par frein sur la sécrétion de l'aldostérone.

I. Diagnostic positif de l'hyperaldostéronisme primaire

Avant 2016 et donc au moment du recrutement des patients inclus dans notre travail, le diagnostic positif de l'HAP était posé s'il existait une élévation du rapport aldostérone /ARP et au moins un des trois critères suivants :

- Aldostérone plasmatique couchée >150 pg/mL
- Aldostérone plasmatique debout >300 pg/mL
- Aldostéronurie >18 µg/24h

Depuis 2016, le diagnostic positif d'hyperaldostéronisme primaire repose sur l'algorithme suivant :

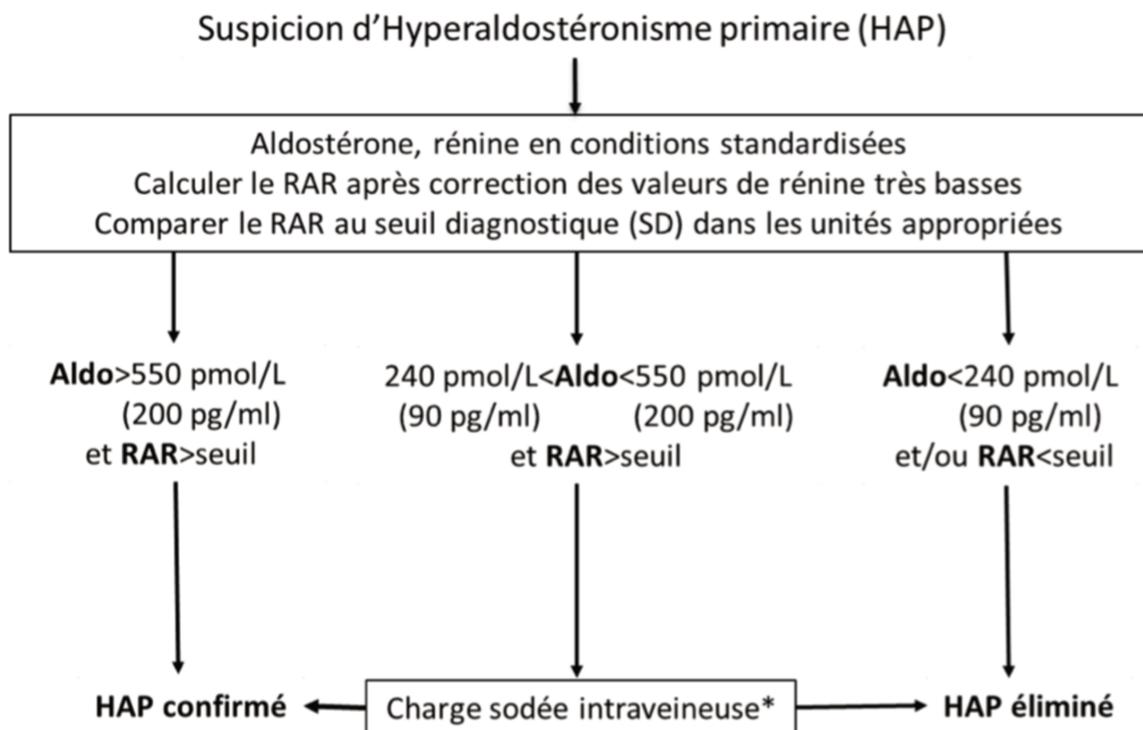


Figure 11 Diagnostic positif d'HAP selon "les recommandations de la SFE 2016"

J. Diagnostic étiologique de l'hyperaldostéronisme primaire

1. Imagerie en coupes

Le scanner (coupes fines millimétriques) sans injection est l'examen de première intention. Il permet d'identifier plusieurs situations : des surrénales normales, ou bien hypertrophiques +/- associées à un aspect nodulaire uni ou

bilatéral, ou encore la présence d'un nodule surrénalien unique de petite taille (10-20 mm) homogène et hypodense (<10 unités Hounsfield), caractéristique d'une nature adénomateuse, c'est l'adénome de Conn.

Désormais, la limite de résolution actuelle autorise à mettre en évidence des hypertrophies des branches surrénaliennes (taille > 3 mm) et des nodules à partir de 7 mm. Si on considère le cathétérisme veineux surrénalien comme Gold Standard, la sensibilité et la spécificité de la latéralisation de l'adénome par le scanner sont estimées respectivement à 62 et 77% (37). Une analyse de la littérature réalisée par le groupe d'expert de la SFE (Bardet S 2016) et portant sur 38 articles (soient 950 patients) a montré que le taux de discordance entre le TDM (et/ou l'IRM) et le cathétérisme veineux surrénalien était de 38 % : échec de détection d'une asymétrie sur le TDM dans 19 % des cas, lésion unilatérale sur le TDM dans 14,6%, (sans latéralisation au cathétérisme), lésion controlatérale à la latéralisation du cathétérisme veineux dans 3,9 % des cas. Plusieurs études ont confirmé la fréquence de faux positifs ou faux négatifs au scanner (38), (39), (40), (41), (42).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est utilisée en cas de contre-indication au scanner. Elle n'est pas plus sensible que le scanner. Elle demande un temps d'acquisition plus long et elle est plus sensible aux artefacts liés à la respiration.



Figure 12 Aspect scannographique d'un adénome de Conn

2. Le cathétérisme veineux surrénalien

Le cathétérisme veineux surrénalien (CVS) est actuellement le test de référence pour déterminer la latéralisation de la sécrétion de l'aldostérone si celle-ci existe. Son but est donc d'éviter une chirurgie inutile devant une lésion adénomateuse unilatérale finalement non fonctionnelle. A l'inverse, il permet également de mettre en évidence une latéralisation devant des situations non typiques (surrénales normales, nodules bilatéraux, hypertrophie controlatérale à un nodule, nodule de petite taille) dans 19 à 35 % des cas, ce qui permet d'orienter le traitement vers une surrénalectomie. La spécificité est élevée et proche de 100% selon certaines équipes en confrontant le résultat du cathétérisme à la guérison biologique de l'hyperaldostéronisme primaire après surrénalectomie mais les critères de latéralisation restent hétérogènes et sur des études rétrospectives. Certaines études plus récentes soulèvent que la spécificité n'est pas de 100% puisque l'HAP peut persister après surrénalectomie chez certains patients. D'autre part, il est important de souligner que la sensibilité du cathétérisme ne peut être évaluée du fait que les patients avec sécrétion non latéralisée ne sont pas opérés.

Sur le plan technique, soulignons que le CVS peut être réalisé de façon séquentielle (prélèvements surrénaliens d'un côté, puis de l'autre) ou simultanée, cette dernière option étant recommandée pour augmenter la performance diagnostique. Il peut également être réalisé sous stimulation de l'ACTH, mais cela n'a pas fait la preuve d'une supériorité diagnostique. Enfin, il s'agit d'une procédure invasive et délicate (notamment pour la cathétérisation de la veine surrénalienne droite), de ce fait réalisable seulement dans les centres experts. Ceci limite son utilisation par certaines équipes dans l'algorithme diagnostique d'une pathologie pourtant courante qu'est l'HAP. Par ailleurs, l'étude SPARTACUS, première étude randomisée pour la question précise de la place diagnostique du CVS, compare le bénéfice tensionnel thérapeutique de la chirurgie selon que la décision suit les résultats du scanner ou ceux du cathétérisme veineux surrénalien, : l'étude ne retrouvait pas de différence significative concernant l'efficacité thérapeutique entre les deux groupes ce qui remet en question l'indication élargie d'un CVS (43).Le design de l'étude fait toutefois l'objet de critiques. Le CVS est de plus un examen

coûteux et invasif qui expose au risque de rupture des veines surrenaliennes estimé au mieux à 0,6 % par les équipes entraînées (44).

Le cathétérisme des veines surrenaliennes droites est plus difficile pour des raisons anatomiques et explique que la cathétérisme soit parfois un échec et qu'il est impossible de tirer des conclusions sur la latéralisation de la sécrétion.

3. Scintigraphie au noriodocholestérol sous freinage à la dexaméthasone

Les études publiant les performances diagnostiques de la scintigraphie sont rétrospectives et hétérogènes. C'est la raison pour laquelle cet examen n'est plus retenu comme un examen de choix dans la recherche d'une latéralisation de sécrétion. Actuellement, la scintigraphie reste proposée en cas d'échec du cathétérisme veineux surrenalien (45). Cet examen reste néanmoins prisé, surtout lorsque les conditions sont réunies pour qu'il puisse être informatif (taille supra-centimétrique du nodule notamment). Dans les cas typiques l'examen permet de visualiser une fixation élective et extinctive en cas d'adénome de Conn, une fixation bilatérale et symétrique en cas d'hyperplasie bilatérale. Il s'agit cependant d'une technique longue, coûteuse, irradiante, contraignante sur le plan thérapeutique et parfois risquée car elle aggrave les hypertensions artérielles et majorent le risque d'hypokaliémie.

Nous sommes en attente des résultats à venir des études de performance diagnostique de la TEP au C-metomidate, qui aurait l'avantage majeur de ne pas devoir stopper les médicaments interférentes pour la réalisation de cet examen.

K. Stratégie de prise en charge

Une fois l'HAP confirmé, une imagerie surrenalienne en coupes fines est réalisée. Il faudra alors distinguer deux situations :

- **La première** est celle des patients âgés de moins de 35 ans. Dans ce cas, si l'imagerie montre un adénome surrenalien typique unilatéral, la chirurgie peut

être proposée d'emblée au patient. En cas de réticence, le patient peut choisir un traitement médical et revenir éventuellement plus tard au projet de chirurgie.

- **La deuxième situation** est soit celle d'un patient âgé de moins de 35 ans mais pour lequel l'imagerie ne montre pas un nodule surrénalien typique mais des surrénales normales ou hypertrophiques +/- nodulaires de manière uni ou bilatérale, soit celle des patients âgés de plus de 35 ans et ce quel que soit les résultats de l'imagerie. Dans ce cas, le projet thérapeutique est discuté avec le patient afin de lui proposer soit un traitement médical, soit un traitement chirurgical si cette attitude radicale est jugée bénéfique pour le patient. Il faudra alors au préalable confirmer la latéralisation de sécrétion du côté du projet chirurgical. Dans ce cas, le cathétérisme des veines surrénaliennes est indiqué. Si l'index de latéralisation est supérieur à 4, il s'agit d'un HAP latéralisé et dans ce cas la chirurgie sera réalisée.

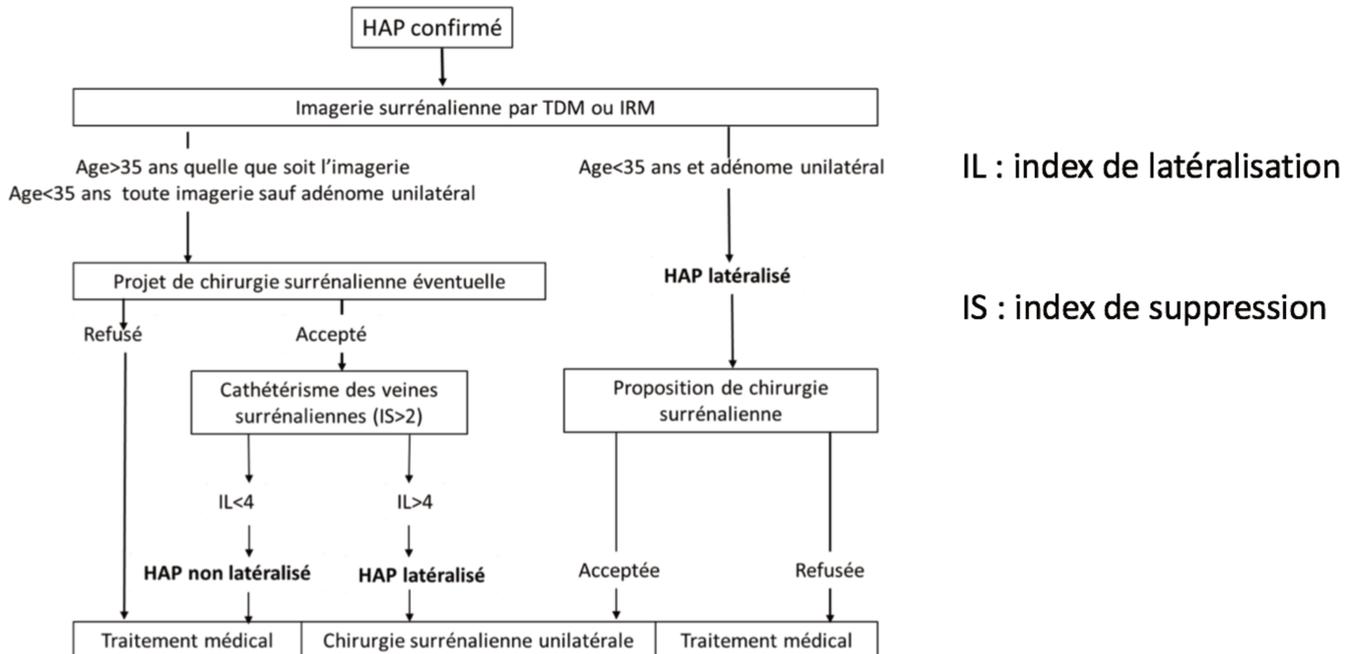


Figure 13 Arbre décisionnel de la prise en charge de l'HAP "recommandations de la SFE 2016"

L. Traitements

A ce jour, le traitement médical et le traitement chirurgical sont comparables en ce qui concerne la correction de la kaliémie, le contrôle de l'HTA à 5 ans, la diminution de la morbidité cardio-vasculaire et rénale (46), (47). Le traitement spécifique de l'HAP qu'il soit médical ou chirurgical a un effet bénéfique sur les complications rénales comme l'hyperfiltration glomérulaire et l'augmentation de la microalbuminurie (29), (48), (49). Les deux types de traitement ont une efficacité comparable concernant la réduction du débit de filtration glomérulaire, et du taux de microalbuminurie (50), (51), (52). L'effet du traitement chirurgical est toutefois plus rapide sur cette évolution.

1. Traitement chirurgical

Les patients pour lesquels une indication chirurgicale a été posée vont bénéficier d'une surrénalectomie unilatérale par coelioscopique en première intention car elle entraîne moins de complications péri-opératoires que la laparotomie (complications de cicatrice, complications infectieuses, respiratoires ou cardio-vasculaires) et permet des hospitalisations plus courtes (53). L'abord latéral transpéritonéal permet une meilleure exposition du site opératoire et l'abord postérieur rétropéritonéal réduit les risques d'adhérences séquellaires (54).

Dans les centres spécialisés, la durée moyenne d'intervention est de 1 à 2 heures lorsque le chirurgien est expérimenté (55). Le taux de conversion en chirurgie à ciel ouvert est inférieur à 5%. La mortalité péri-opératoire est inférieure à 0,5% et la morbidité péri-opératoire varie entre 5 et 15%, constituée pour la plupart de complications mineures comme l'hypotonie ou l'hypoesthésie transitoire de paroi. Les complications plus graves surviennent dans moins de 2% des cas et sont représentées par l'hémorragie nécessitant une transfusion, des complications cardiaques ou respiratoires (56). Cependant, le taux de complications est lié à l'expertise de l'équipe chirurgicale, c'est pourquoi il est recommandé que l'intervention soit réalisée par un chirurgien expérimenté (57).

Généralement, les patients bénéficient d'un traitement spécifique pré-

opératoire par antagoniste du récepteur des minéralocorticoïdes pour contrôler l'HTA et l'hypokaliémie et pour limiter le risque postopératoire d'insuffisance minéralocorticoïde fonctionnelle. Afin d'éviter une hyperkaliémie liée à une insuffisance minéralocorticoïde fonctionnelle, il est préférable d'interrompre l'antagoniste du récepteur des minéralocorticoïdes et la supplémentation potassique au moment de l'intervention (58). De même, il est préférable d'interrompre le régime hyposodé et les traitements antihypertenseurs en l'absence d'autre indication pour limiter les risques d'hypotension favorisés eux aussi par l'insuffisance minéralocorticoïde fonctionnelle.

Après l'intervention, la pression artérielle et la kaliémie doivent être surveillées afin de s'assurer de l'absence d'indication à la reprise d'un traitement antihypertenseur et l'absence d'indication à un traitement par fludrocortisone.

Un contrôle hormonal post-opératoire doit être réalisé afin de s'assurer de la guérison biologique de l'HAP. Chez les patients guéris sur le plan biologique et tensionnel, il est recommandé d'interrompre le suivi spécifique à un an de la chirurgie. Chez les patients ayant une HTA persistante ou un HAP biologique persistant, il est recommandé de poursuivre un suivi adapté.

2. Traitement médical

Si la chirurgie n'est pas réalisable ou pas indiquée, ou si elle est refusée par le patient, un traitement médicamenteux peut être proposé. Sauf en cas d'intolérance ou de non contrôle de la pression artérielle, le traitement médical devra être poursuivi à vie.

En première intention, c'est la spironolactone qui est proposée. Il s'agit d'un antagoniste de l'aldostérone, non sélectif (blocage des récepteurs minéralocorticoïdes, des récepteurs aux androgènes et de la progestérone) et fait partie des diurétiques épargneurs de potassium. Ce traitement a montré son efficacité sur le plan de l'amélioration tensionnelle, de l'hypokaliémie (36), ainsi que sur la diminution du retentissement sur les organes cibles (59). Il a de nombreux effets indésirables qui sont dose-dépendants (gynécomastie (33%) ou sensibilité

mammaire (54%), dysfonction érectile, impuissance ou baisse de libido (13%) chez l'homme, et dysménorrhées, mastodynies chez la femme). La spironolactone devra être débutée à faible dose (25mg/jour) et pourra être augmentée jusque 150 mg voire 200 ou 300 mg par jour.

En cas d'intolérance à la spironolactone, l'amiloride peut être proposé. Il s'agit d'un antagoniste du canal épithélial sodique. Il est efficace sur l'hypokaliémie mais peu sur l'hypertension. Enfin, l'éplérénone (utilisée hors AMM en France dans l'indication de l'HTA, mais commercialisé de manière courante dans nos officines en raison de son AMM pour le post-infarctus), antagoniste électif du récepteur de l'aldostérone (et dénué d'effets anti-androgéniques) peut être proposé en cas d'intolérance à la spironolactone et d'échec de l'amiloride. Il est initié à faible posologie (25mg/jour), puis la dose pourra être augmentée à 50, 100 mg par jour voire plus. Une étude a montré que l'efficacité de l'éplérénone est équivalente à celle de l'aldostérone si et seulement si l'éplérénone est bien titrée (60) mais d'autres études sont nécessaires pour confirmer ce résultat.

III. Devenir tensionnel chez les patients opérés

Le traitement de l'HAP vise à prévenir ou corriger l'HTA, l'hypokaliémie, et le retentissement sur les organes cibles. Les patients ayant une sécrétion latéralisée d'aldostérone et candidats à la chirurgie peuvent bénéficier d'une surrénalectomie. La chirurgie permet d'obtenir une guérison biologique dans la quasi-totalité des cas et une guérison tensionnelle dans 20 à 55% des cas (8), (9), (10).

Les patients qui ne sont pas guéris sont dans la grande majorité des cas améliorés sur le plan tensionnel (diminution de la pression artérielle et/ou du nombre de traitements). De nombreux facteurs associés à la persistance d'un mauvais équilibre tensionnel ont été décrits dans la littérature. Parmi eux, seulement certains facteurs étaient significativement liés au mauvais équilibre tensionnel lors d'une analyse multivariée (le sexe masculin, l'âge élevé lors de la chirurgie, une histoire familiale d'HTA, l'ancienneté de l'HTA, un IMC élevé, une kaliémie élevée, une fonction rénale altérée, un retentissement infra clinique sur les organes cibles) (46).

L'objectif de notre étude est d'essayer d'identifier les facteurs anthropométriques, biologiques, morphologiques et anatomopathologiques qui seraient statistiquement associés au devenir tensionnel des patients ayant bénéficié d'une surrénalectomie pour un hyperaldostéronisme primaire entre 1996 et 2016. Leur connaissance permettrait de mieux repérer les patients qui pourraient prétendre soit à une guérison tensionnelle, soit à une amélioration tensionnelle ou bien d'identifier ceux qui ne tireraient probablement pas bénéfice de la chirurgie. Nous verrons également si l'étude des résultats anatomopathologiques pourrait nous renseigner sur le devenir tensionnel et la surveillance des patients.

PATIENTS ET METHODES

I. Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique réalisée de manière rétrospective au sein du service d'endocrinologie, diabétologie, métabolisme du centre hospitalier universitaire de Lille (CHU) en collaboration avec le service de cardiologie et avec le laboratoire d'anatomopathologie chez les patients opérés entre 1996 et 2016.

II. Patients

A. Critères d'inclusion

Nous avons étudié les dossiers médicaux de 115 patients qui ont bénéficié d'une surrenalectomie pour un hyperaldostérionisme primaire et pour lesquels une latéralisation de la sécrétion avait été recherchée. Les données des patients ont été colligées à partir d'une extraction des données du serveur informatique SILLAGE et des archives des dossiers médicaux du service d'endocrinologie et du service d'hypertension artérielle secondaire de cardiologie. 75 patients présentaient les critères d'inclusion, à savoir :

- un diagnostic d'HAP formellement latéralisé ou « probablement latéralisé ».
- une indication à une surrenalectomie unilatérale (réalisée entre 1996 et 2016 au CHU de Lille).
- un suivi clinique pré-opératoire et au minimum à un an post-opératoire.

B. Critères d'exclusion

Nous avons exclu de notre étude 40 patients présentant un HAP et ayant bénéficié d'une surrenalectomie. Parmi eux, 34 patients ont été exclus parce qu'ils n'avaient pas eu

d'évaluation préopératoire complète disponible dans le dossier et/ou post-opératoire à 1 an au CHU de Lille. Une patiente a été exclue car elle n'était pas hypertendue sans traitement. Deux patients ont été exclus car ils présentaient une hypertrophie bilatérale des surrénales non nodulaire (opérée pour réduction parenchymateuse devant une prédominance franche de la sécrétion d'un côté mais sans latéralisation). Deux patients ont été exclus en raison du diagnostic de corticosurréalome posé à l'anatomopathologie et un patient a été exclu car il présentait un hyperaldostéronisme familial de type I génétiquement identifié. Il n'y avait pas de limite d'âge.

III. Matériel et méthodes

A. Paramètres étudiés

1. Données recueillies

Le suivi minimal des patients était de 1 an post-opératoire, le suivi maximal de 2 ans post-opératoire.

a) Paramètres anthropométriques

Les données recueillies à l'inclusion étaient les suivantes :

- le sexe
- l'ancienneté de l'HTA en années
- l'âge à la date de la chirurgie en années
- l'intoxication tabagique active ou sevrée depuis moins de trois ans
- les antécédents personnels de diabète de type II, d'accident vasculaire cérébral, de syndrome d'apnée du sommeil (SAS) (appareillé ou non)
- les antécédents familiaux d'HTA
- le poids (kg), la taille (mètre) et l'indice de masse corporelle (kg/m²)

- la dernière PAS et PAD de consultation pré-opératoire (sous traitement habituel ou après switch thérapeutique), à 1 an et à 2 ans post-opératoire. (Le switch thérapeutique signifie la période au cours de laquelle le traitement antihypertenseur habituel du patient est remplacé par un traitement n'interférant pas avec le SRAA (cf page 23)).
- le grade de l'HTA pré-opératoire (sous traitement habituel ou après switch thérapeutique en vue du bilan hormonal) selon les recommandations de la société française d'hypertension artérielle (grade I : PAS entre 140 et 159 mmHG et/ou PAD entre 90 et 99 mmHG, grade II : PAS entre 160 et 179 mmHG et/ou PAD entre 99 et 109 mmHG, grade III : PAS supérieure à 180 mmHG et/ou PAD supérieure à 110 mmHG)
- les résultats des mesures ambulatoires de la pression artérielle (MAPA) pré-opératoire (sous traitement habituel ou après switch thérapeutique), et à 1 an et 2 ans post-opératoire (moyenne des PAS et PAD diurnes,) ont été colligées dans les dossiers archivés des patients entre 1996 et 2005 à l'hôpital cardiologique du CHU de Lille et sur un logiciel informatique spécialisé de 2005 à 2016.
- la pression artérielle pulsée pré-opératoire (norme 50-60 mmHg) correspondant à la différence entre la PAS et la PAD de consultation (afin d'évaluer le niveau de rigidité artérielle des patients).
- la nécessité d'une supplémentation potassique pré-opératoire.
- le nombre de traitements antihypertenseurs (inhibiteurs calciques, bêtabloquants, antihypertenseurs centraux, vasodilatateurs périphériques) en pré-opératoire et en post-opératoire.

b) Paramètres biologiques

- l'aldostéronémie debout (c'est-à-dire après deux heures de déambulation) en pg/mL (N:30-300), analysée par une trousse RIA commercialisée par la société Immunotech entre 1996 et 2000, puis par la société Bechman Coulter Immunotech

- l'activité rénine plasmatique debout (ARP) en ng/mL/heure (N:0,8-5), dosée par une trousse RIA commercialisée par la société DiaSorin entre 1996 et 2014, puis par la société Bechman Coulter Immunotech entre 2014 et 2016. Lorsque les valeurs de l'activité rénine plasmatique (ARP) étaient inférieures à 0,2 ng/mL/h, la valeur de l'ARP était ajustée à 0,2 ng/mL/h pour l'ensemble des patients afin d'homogénéiser les données et permettre le calcul du RAR.
- Le rapport aldostérone/ARP debout (RAR) (N<300).
- La kaliémie en mmol/L (N:3,5-5)
- L'aldostéronurie en µg/24H (N<18) analysée par la même trousse de dosage que celle de l'aldostérone plasmatique
- La créatinine mg/L (N: 11-14)
- L'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) en mL/min/1,73 m² calculée selon le formule CKD EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration*, Levey, 2009). conformément aux recommandations de la haute autorité de santé (HAS) en suivant la formule suivante :

Si le patient est une femme et que la créatinémie est ≤ à 7mg/l, le DFG = $144 \times (\text{créatinine}/7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{âge}}$

Si le patient est une femme et que la créatinine est > à 7mg/L, le DFG = $144 \times (\text{créatinine}/7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{âge}}$

Si le patient est de sexe masculin et que la créatininémie est ≤ 9mg/l, le DFG = $141 \times (\text{créatinine}/9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{âge}}$

Si le patient est de sexe masculin et que la créatininémie est >9mg/l, le DFG = $141 \times (\text{créatinine}/9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{âge}}$

L'appartenance au groupe insuffisance rénale était définie selon les recommandations de l'HAS si le DFG était < à 90 mL/min/1.73m², quel que soit le stade de l'insuffisance rénale. la microalbuminurie sur échantillon en mg/L (norme <20 mg/L). La microalbuminurie des 24 heures n'a pas été relevée par manque de données.

c) Examens complémentaires

ECG

Une relecture systématique de 73/75 électrocardiogrammes pré-opératoires de chaque patient a été effectuée par un cardiologue du CHU de Lille afin de rechercher la présence d'un retentissement cardiaque de l'HTA à type d'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG). L'hypertrophie ventriculaire gauche est définie selon les indices électriques de Sokolow et/ou Cornell. L'HVG électrique était retenue pour l'indice de Sokolow, si la mesure de l'onde S en V1 + de l'onde R en V5 ou V6 \geq à 35 mm, et pour l'indice de Cornell, si la mesure de l'onde S en V3 + onde R en aVL était \geq à 20 mm chez la femme et 28 mm chez l'homme.

TDM surrénaliens en coupes fines

Tous nos patients ont bénéficié d'un scanner abdominal (n=75). La taille de l'adénome a été mesurée dans son plus grand diamètre en mm pour chaque patient. La densité de la lésion en unités Hounsfield a été estimée. Lorsque la densité de la lésion surrénalienne était supérieure à 10 unités Hounsfield, les patients ont bénéficié d'une injection d'iode (n=16) afin de mesurer le wash out absolu et de s'assurer de la bénignité de la lésion (si le wash out était supérieur à 60%, la lésion était considérée comme bénigne). En cas de contre-indication au scanner injecté ou d'un wash out inférieur à 60%, les patients ont bénéficié d'une IRM surrénalienne (n=5). Le calcul de la chute de signal (supérieur ou égal à 20%) était en faveur de la bénignité de la lésion.

S'il existe un nodule unilatéral associé ou non à une hypertrophie de la surrénale homolatérale et que la surrénale controlatérale est normale, l'image était qualifiée de « typique ».

L'aspect morphologique était qualifié « d'atypique » s'il existait plusieurs nodules sur le même ou si surtout la surrénale controlatérale au nodule était anormale (hypertrophique ou nodulaire).

Scintigraphie au noriodocholestérol sous freinage à la dexaméthasone

48 patients ont bénéficié de cet examen qui permettait de distinguer les situations suivantes :

- une fixation unilatérale extinctive
- une fixation homolatérale au nodule mais non extinctive
- une fixation bilatérale et symétrique
- une fixation préférentiellement controlatérale au nodule

Nous avons considéré qu'il existait une latéralisation scintigraphique lorsqu'il existait une fixation unilatérale extinctive.

Procédure d'examen

La scintigraphie au ¹³¹I méthylnorcholestérol (Norchol) est réalisée sous freinage par la dexaméthasone (DXM). En effet, en supprimant le taux d'ACTH circulant, on supprime la fixation du traceur radio pharmaceutique par la zone fasciculée des surrénales. Dans le cas des hyperaldostéronismes primaires, seules les surrénales et/ou les nodules hyperfonctionnels (essentiellement non ACTH dépendant) fixent le traceur radiopharmaceutique.

Il est nécessaire d'obtenir une saturation thyroïdienne par du Lugol (30 gouttes à débiter deux jours avant et à poursuivre 7 jours après l'injection du radiotracteur) ou par des gélules d'iode de potassium à 130 mg (1 gélule par jour à débiter la veille de l'injection et à poursuivre pendant 5 jours). Il faut aussi favoriser l'élimination intestinale par l'utilisation de laxatifs et bloquer le cycle entéro-hépatique. L'objectif est de diminuer le bruit de fond hépatique et intestinal (Questran 1 sachet 3 fois par jour à débiter à J3 et poursuivi jusqu'à l'acquisition des dernières images).

Interférences médicamenteuses

Il est nécessaire d'effectuer une fenêtre thérapeutique pour les médicaments interférants avec le SRAA. La durée d'interruption préalable est la même que celle à réaliser avant un bilan minéralocorticoïde et doit être poursuivie jusque l'acquisition des dernières images.

*Il faut obtenir un freinage de l'axe corticotrope par la prise de dexaméthasone (DECTANCYL * 2 mg /jour en 4 prises de 0,5mg de J-2 jusqu'au dernier jour des acquisitions).*

Résultats d'une scintigraphie sous freinage

Les images doivent être acquises entre J+2 et J+4 et éventuellement renouvelées entre J+5 et J+7. Sous freinage par la dexaméthasone, seul compte l'aspect observé sur les images précoces. La fixation unilatérale et extinctive est évocatrice d'un adénome du côté de la fixation. Il peut exister une fixation bilatérale, symétrique ou non, évocatrice d'une hyperplasie bilatérale.

Le cathétérisme veineux surrénalien :

50 patients ont bénéficié d'un cathétérisme veineux surrénalien. Parmi eux, 29 patients ont aussi bénéficié d'une scintigraphie au noriodocholestérol. Les paramètres qui ont été recueillis lorsqu'il a été réalisé étaient:

l'échec ou non du cathétérisme.

- L'échec était admis si l'index de sélectivité du côté de la lésion et/ou de l'autre côté était < à 2)
- le caractère latéralisé de la sécrétion (si l'index de latéralisation était supérieur à 4 du côté du nodule)
- le caractère extinctif de la sécrétion par le côté dominant (si l'index de suppression (admis comme étant le rapport de l'aldostérone/cortisol du côté non dominant sur l'aldostérone/cortisol dans la veine cave inférieure) était inférieur ou égal à 1).

Principe du cathétérisme veineux surrénalien

L'objectif est de mettre en évidence une latéralisation de la sécrétion d'aldostérone avant un éventuel geste chirurgical.

Il s'agit de l'examen « gold standard » pour prouver la latéralisation d'une sécrétion de minéralocorticoïdes.

Technique

Il nécessite la cathétérisation percutanée de la veine fémorale. Des prélèvements sanguins évaluant la concentration d'aldostérone et de cortisol sont effectués au niveau des deux veines

surréaliennes ainsi qu'au niveau de la veine cave inférieure (qui représente la concentration dite « en périphérie », reflet de la concentration dans la circulation générale).

Pour interpréter le cathétérisme veineux surrénalien, les étapes sont les suivantes :

S'assurer de la bonne sélectivité de la veine surrénalienne en mesurant l'index de sélectivité (IS). Il s'agit du rapport entre la cortisolémie veineuse surrénalienne et la cortisolémie veineuse périphérique (prélevée en veine cave inférieure). Il est réalisé à Lille selon la méthode séquentielle (un prélèvement d'un côté puis de l'autre). Le cathétérisme est considéré comme sélectif si ce rapport est supérieur ou égal à 2. Si le cathétérisme est sélectif, on peut passer à l'étape N°2.

Mesure de l'index de latéralisation (IL) : le rapport aldostérone sur cortisol est mesuré de chaque côté sur au moins 3 prélèvements différents. Les rapports aldostérone/cortisol d'un côté sont rapportés à ceux de l'autre côté afin de rechercher un gradient de sécrétion significatif : c'est l'index de latéralisation (IL). Si cet index est supérieur au seuil de 4, la sécrétion est considérée comme suffisamment latéralisée pour justifier une chirurgie d'un côté. (61).

Caractère extinctif de la sécrétion: basé sur le calcul de l'index de suppression. Celui-ci est obtenu en faisant le rapport des ratios aldostérone sur cortisol surrénalien du côté non dominant, sur les ratios aldostérone sur cortisol au niveau de la veine cave inférieure. Si l'index de suppression est inférieur à 1, la sécrétion est considérée comme extinctive.

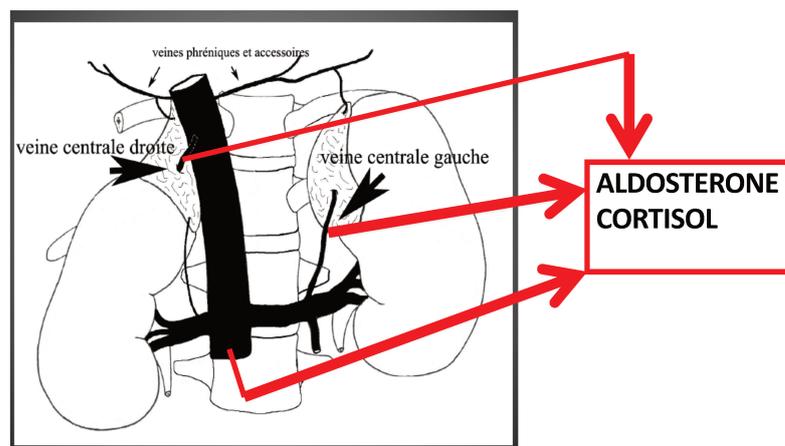


Figure 14 Lieu et type de dosages lors du cathétérisme veineux surrénalien

d) Examen anatomopathologique

L'examen de l'ensemble des pièces opératoires a été réalisé dans le service d'anatomopathologie du CHU de Lille et l'intégralité des lames de coupes anatomopathologiques a été relue. La relecture de manière systématique des pièces opératoires des patients inclus de 1996 à 2010 a été réalisée par le même médecin anatomopathologiste expérimenté et la relecture des pièces opératoires des patients inclus de 2010 à 2016 a été réalisée par un autre médecin anatomopathologiste expérimenté et en suivant la même grille de lecture.

Les paramètres qui ont été relevés sont la présence d'un nodule [qui sera classé de type « Classique » (Adénome de Conn) ou « non classique » (macronodule)] :

Anatomopathologie classique d'adénome de Conn : tumeur de la cortico-surrénale, bien limitée, de couleur jaune safran, bombant à la surface du cortex. La couleur jaune safranée le distingue des autres nodules corticosurrénaliens qui sont de couleur jaune plus pâle (« anatomopathologie non classique »). Histologiquement, l'adénome de Conn est constitué de cellules spongiocytaires de grande dimension à noyau central et à cytoplasme clair, finement vacuolisé.

Anatomopathologie non classique : nodule ne répondant pas à la description de l'adénome de Conn (nodule non classique)

La taille du nodule, l'aspect de la zone glomérulée autour de ce nodule, c'est-à-dire la zone « péri-tumorale » ont également été relevés:

- absence d'hyperplasie
- présence d'hyperplasie diffuse,
- hyperplasie micro ou macronodulaire.

Les pièces opératoires sont fixées dans le formol tamponné à 10%. Initialement, la pièce est mesurée et pesée. Il est réalisé en moyenne 3 prélèvements au niveau de l'adénome et un prélèvement sur la surrénale adjacente. Les prélèvements sont ensuite inclus en paraffine puis tranchés en coupes de 4 mm d'épaisseur. Il est ensuite réalisé une coloration HES puis les coupes sont lues en microscopie.

2. Paramètres analysés

Nous avons décrit notre population puis cherché un lien statistique entre les différents paramètres analysés et le devenir tensionnel des patients, qui étaient guéris, améliorés, ou non améliorés sur le plan tensionnel.

Les paramètres qui ont pu être analysés étaient ceux pour lesquels il y avait moins de 30% de données manquantes et dont la pertinence était jugée la plus importante. Un lien statistique a été recherché entre ces paramètres et leur devenir tensionnel en post-opératoire à 1 an.

- 1) le sexe
- 2) l'indice de masse corporel
- 3) l'âge à date de chirurgie
- 4) l'ancienneté de l'HTA
- 5) les antécédents de diabète de type 2
- 6) les antécédents de tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans
- 7) le grade de l'HTA
- 8) la pression artérielle pulsée
- 9) la présence d'une insuffisance rénale définie par un DFG < à 90ml/min/1,73)
- 10) la présence d'une HVG
- 11) la kaliémie préopératoire
- 12) l'existence ou non d'une hypokaliémie préopératoire
- 13) le taux d'aldostéronémie debout préopératoire
- 14) le RAR debout préopératoire
- 15) l'aspect scannographique
- 16) la taille de la lésion au scanner
- 17) la description du nodule à l'examen anatomopathologique
- 18) la taille du nodule à l'examen anatomopathologique
- 19) la description de la zone péri tumorale

Le patient était considéré comme guéri sur le plan biologique, si lors de l'évaluation biologique post-opératoire la kaliémie et le RAR était normalisés.

3. Le devenir tensionnel : définition de la répartition des patients au sein de 3 groupes.

Nous avons classé les patients en trois groupes pour lesquels la définition de chaque groupe a été choisie en se rapprochant des critères de guérison, d'amélioration ou de non amélioration proposés par le groupe d'experts international lors d'une publication en 2017 (62) concernant le devenir tensionnel après surrénalectomie unilatérale pour HAP.

patients guéris : pression artérielle systolique (PAS) de consultation à 1 an post-opératoire inférieure à 140 mmHG et pression artérielle diastolique (PAD) inférieure à 90 mmHG et en l'absence de traitement.

patients améliorés par la chirurgie: diminution de 20 mmHG de la PAS de consultation et/ou diminution de 10 mmHG de la PAD de consultation à 1 an post-opératoire (avec soit le même nombre de traitements, soit moins) ou la même pression artérielle **et** moins de traitements.

patients non améliorés par la chirurgie : même pression artérielle (PAS et PAD) de consultation à 1 an post-opératoire ou pression artérielle augmentée (supérieure ou égale à 20 mmHG de systolique et/ou supérieure ou égale 10 mmHG de diastolique) et le même nombre de traitements ou leur augmentation.

B. Analyses statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques ont été décrits en termes de moyenne, de déviation standard, de médiane, de minimum et de maximum. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

L'association entre le devenir tensionnel (guéris versus améliorés versus non améliorés) et les caractéristiques des patients a été étudiée grâce à un test de Cochran-Armitage pour les variables binaires et grâce à une ANOVA avec contrastes linéaires pour les variables quantitatives.

Le devenir tensionnel a également été analysé en binaire (guéris vs amélioré ou non) et son association avec les caractéristiques des patients a été étudiée à l'aide de régression logistique après avoir vérifié les hypothèses de log-linéarité des variables quantitatives.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHU de Lille. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4)

RESULTATS

I. Description de la population

A. Paramètres anthropométriques et retentissement de l'HTA

Tableau 1 Description des paramètres anthropométriques dans la population globale et du retentissement de l'HTA.

Paramètre étudié (unité)	Effectif testé	Moyenne ± écart type	Médiane (Minimum ; Maximum)	n (%)
Sexe ratio	F40/H35			
Âge à date de chirurgie (années)	n=75	51 ± 10,4	52 (25 ; 72,8)	
IMC (Kg/m ²)	n=75	29 ± 6,3	29 (18,3 ; 46,9)	
PAS de consultation (mmHG)	n=75	157 ± 16	158 (130 ; 220)	
PAD de consultation (mmHG)	n=75	92 ± 12	90 (70 ; 120)	
PA pulsée (mmHG)	n=75	64 ± 12	64 (40 ; 100)	
PAS diurne en MAPA (mmHG)	n=27	152 ± 15	154 (131 ; 189)	
PAD diurne en MAPA (mmHG)	n=27	96 ± 10	97 (75 ; 112)	
Grade HTA I / II / III	n=75			36 (48) / 27(36)/ 12 (16)
Ancienneté de l'HTA (années)	n=75	11 ± 8,3	10 (1;33)	
Hypertrophie ventriculaire gauche	n=73			11 (15,1)
Insuffisance rénale	n=75			42 (56)
Microalbuminurie pathologique	n=35			16 (45,7)
Antécédents d'AVC	n=75			3 (4)
Antécédents de diabète	n=75			9 (12)
Tabagisme	n=75			10 (13,3)
Antécédent familial d'HTA	n=75			43 (57)

Insuffisance rénale : il existait une insuffisance rénale si le débit de filtration glomérulaire était inférieur à 90 mL/min/1,73m², quel que soit le stade.

IMC : indice de masse corporel

AVC : accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique)

MAPA : mesures ambulatoires de la pression artérielle

Tabagisme : actif ou sevré depuis moins de trois ans

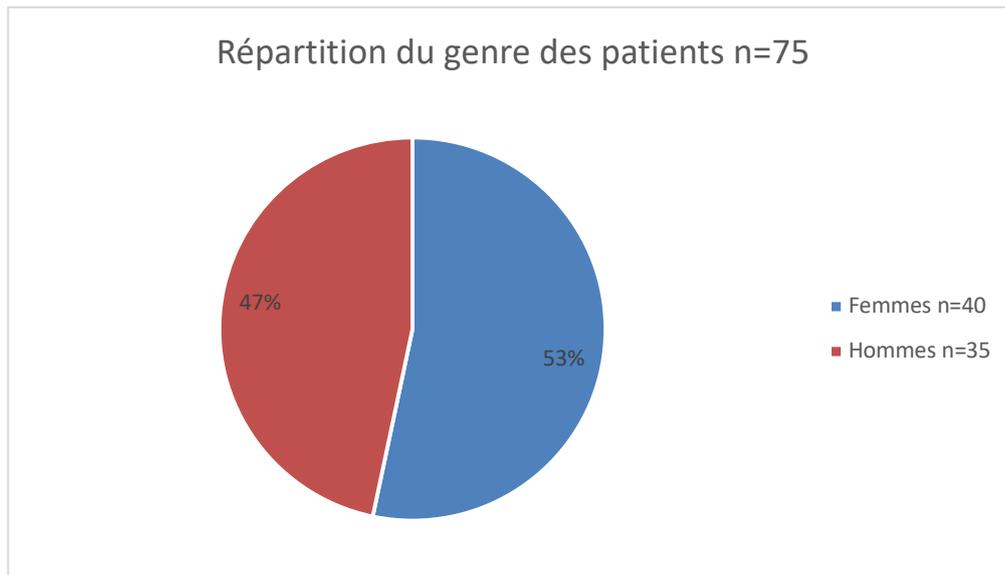


Figure 15 Répartition du genre des patients dans la population globale.

On soulignera les points suivants :

- L'ancienneté de l'HTA était moyenne (11 ans (\pm 8,3 ans)).
- 16% des patients avaient une HTA de grade III.
- Les patients sont globalement en surpoids.
- La médiane de l'âge à la chirurgie est de 52 ans (25 ; 72,8).
- Plus de la moitié des patients ont un antécédent familial d'HTA.
- La présence d'un syndrome d'apnée du sommeil n'était précisée dans les dossiers que chez 10 patients, raison pour laquelle nous n'avons pas pu interpréter cette information.

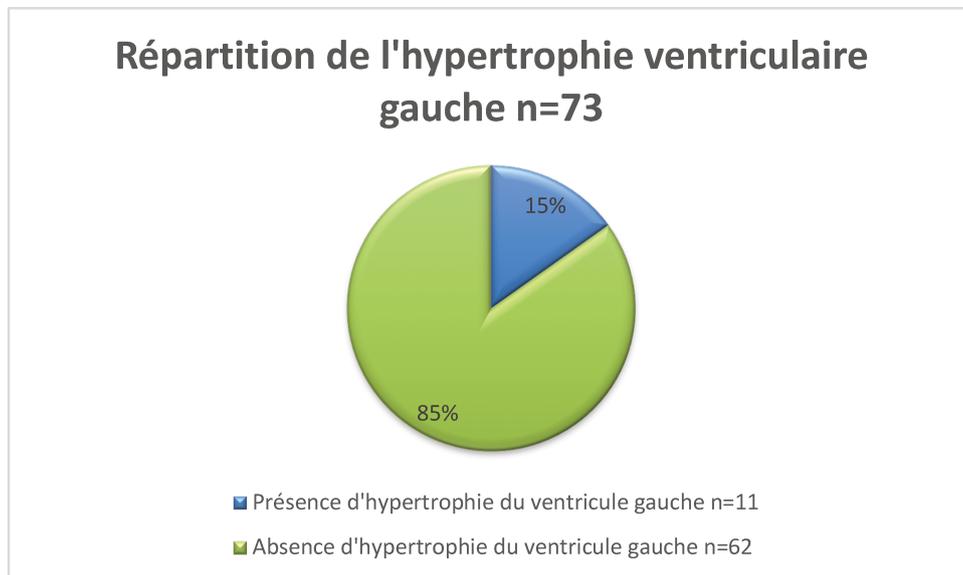
RETENTISSEMENT de l'HTA**Hypertrophie du ventricule gauche:**

Figure 16 Répartition des patients ayant une hypertrophie ventriculaire gauche dans la population globale

Fonction rénale :

56% des patients avaient un DFG < 90 mL/min/1,73 m², parmi lesquels 34/42 (**81 %**) avaient une insuffisance rénale légère (DFG entre 60 et 90), 8/42 patients (**19%**) avaient une insuffisance rénale modérée (DFG entre 30 et 60), et aucun n'avait une insuffisance rénale sévère ou terminale. Les résultats de la recherche de la microalbuminurie sur échantillon n'étaient précisés que chez 35/75 patients, parmi lesquels 16 d'entre eux (46%) avaient une microalbuminurie pathologique. Nous n'avons malheureusement pas pu poursuivre les investigations sur la microalbuminurie en raison du manque de données.

B. Caractéristiques biologiques de la population

Tableau 2 Description des paramètres biologiques

Paramètre étudié n=75 (unité)	Moyenne ± écart type	Médiane (Minimum ; Maximum)	n (%)
Aldostéronémie debout (pg/mL)	542,8 ± 522,9	430 (100 ; 3760)	
ARP debout (ng/mL/heure)	0,4 ± 0,4	0,2 (0,2 ; 2,7)	
RAR debout	2149 ± 2547	1550 (358 ; 18800)	
Aldostéronurie (µg/24H)	59,4 ± 110,1	33 (7,7 ; 812)	
Kaliémie pré opératoire (mmol/L)	3,5 ± 0,5	3,5 (2,3 ; 4,7)	
Présence Hypokaliémie			52 (69,3)
DFG (mL/min/1,73 m ²)	86,7 ± 19,3	88,7 (41,1 ; 128,9)	

DFG : débit de filtration glomérulaire

Dans notre population, 69% des patients présentaient une hypokaliémie. Le taux médian d'aldostéronémie debout était de 430 pg/mL (100 ; 3760) et la médiane du RAR debout dans notre population était de 1550 (358 ; 18800). Le taux médian d'aldostéronurie était de 33 µg /24 heures (7,7; 812).

C. Résultats des examens morphologiques et/ou fonctionnels

1. Aspect morphologique

Tous nos patients ont bénéficié d'un scanner (n=75), parmi lesquels 16 patients ont eu un scanner avec injection et 5 patients ont eu une IRM des surrénales.

Tableau 3 Descriptif de l'aspect morphologique dans l'effectif global

Aspect morphologique n=75	Effectif global n (%)
Typique	45(60)
Non typique	30(40)

Aspect morphologique typique : nodule surrénalien unilatéral associé ou non à une hypertrophie de la surrénale homolatérale et normalité de la surrénale controlatérale

Aspect morphologique atypique : plusieurs nodules homolatéraux ou surrenale controlatérale au nodule anormale (hypertrophique ou nodulaire)

60% de notre effectif présentait un aspect typique d'adénome de Conn, avec ou sans hypertrophie homolatérale et avec une surrenale controlatérale normale.

Tableau 4 Taille du nodule au scanner

Taille du nodule au scanner (mm) n=75	Effectif global
Moyenne \pm écart type	18,8 \pm 7,2
Médiane	18
Minimum	4
Maximum	40

La taille moyenne de la lésion au scanner était de 18,8 mm, et la taille maximale était de 40 millimètres.

2. Résultats scintigraphiques

48 patients ont bénéficié d'une scintigraphie surrenalienne afin de chercher une latéralisation de la lésion, parmi lesquelles 1/3 seulement était latéralisé.

Pour rappel, nous avons considéré que la sécrétion était latéralisée à la scintigraphie lorsqu'il existait une sécrétion homolatérale au nodule et extinctive.

Tableau 5 Aspect scintigraphique

Aspect scintigraphique	n (%)
Fixation homolatérale extinctive	16 (33%)
Fixation à prédominance homolatérale non extinctive	14 (29%)
Fixation bilatérale symétrique	15 (31%)
Fixation préférentiellement contro latérale	3 (6%)

Tableau 6 Latéralisation scintigraphique

Latéralisation scintigraphique n=48	Effectif global n (%)
<i>oui</i>	16 (33,3)
<i>non</i>	32 (66,7)

Latéralisation scintigraphique : fixation unilatérale extinctive .

Sur les 32/48 patients (66%) pour lesquels la scintigraphie ne retrouvait pas de latéralisation, 21/32 (43%) ont eu un cathétérisme montrant la latéralisation dont 10/21 (47%) étaient extinctifs.

3. Résultats du cathétérisme veineux surrénalien

50 patients (66,7%) ont bénéficié d'un cathétérisme veineux surrénalien parmi lesquels 29 d'entre eux ont aussi bénéficié d'une scintigraphie surrénalienne au préalable.

Parmi l'ensemble des patients ayant bénéficié d'un cathétérisme veineux surrénalien, 49 patients (98%) étaient considérés comme latéralisés, et comprenait :

a) 37 patients chez qui le CVS était interprétable et chez qui il existait un gradient de latéralisation supérieur à 4. Parmi ces patients, la sécrétion était extinctive chez 24 d'entre eux (65%), non extinctive chez 6 d'entre eux (16%) et le caractère extinctif ou non n'était pas précisé chez 7 d'entre eux (19%).

b) 12 patients ont eu un échec de cathétérisme par défaut de cathétérisation d'une des surrénales, donc le gradient de latéralisation n'a pas pu être calculé, mais nous les avons considérés comme latéralisés lorsque cela était possible par « extrapolation ». Soit la sécrétion était très effective du côté de la lésion qui sera opérée soit l'échec concerne le côté probablement à opérer mais il existe un frein complet de la sécrétion du côté controlatéral.

Il y a eu 1 échec complet de cathétérisme ne permettant pas de conclure concernant le caractère latéralisé de la sécrétion. Ce patient a bénéficié d'une scintigraphie surrénalienne qui retrouvait une sécrétion latéralisée, raison pour laquelle il a été opéré.

Tableau 7 Latéralisation au cathétérisme veineux surrénalien

Résultats du cathétérisme veineux surrénalien n=50	Effectif global n (%)
1) Cathétérisme considéré comme latéralisé	49/50 (98%)
• Gradient de latéralisation > à 4	37/49 (76%)
• Caractère extinctif du cathétérisme	24/37 (65%)
• "Extrapolation des résultats"	12/49 (24%)
2) Echec complet du cathétérisme	1/50 (2%)

II. Résultats post opératoires

A. Résultats anatomopathologiques

1. Description

Tableau 8 Aspect anatomopathologique du nodule

Caractéristiques anatomopathologiques du nodule n=75	Effectif global n (%)
Anatomopathologie classique d'adénome de Conn	68 (90,7)
Anatomopathologie non classique	7 (9,3)

Anatomopathologie classique d'adénome de Conn : tumeur de la cortico-surrénale, bien limitée, de couleur jaune safran, bombant à la surface du cortex. La couleur jaune safranée le distingue des autres nodules corticosurrénaux qui sont de couleur jaune plus pâle (« anatomopathologie non classique »).

Anatomopathologie non classique : nodule ne répondant pas à la description de l'adénome de Conn (nodule non classique)

75 patients (100%) ont bénéficié d'une relecture anatomopathologique des lames de surrénalectomie. Parmi eux, 68 patients (90,7%) présentaient une anatomopathologie « classique » d'adénome de Conn et 7 patients (9,3%) avaient une anatomopathologie « non classique ».

Tableau 9 Taille du nodule anatomopathologique

Taille du nodule en anatomopathologie (mm)	Effectif global n=75
Moyenne ± écart type	19,1 ± 8,9
Médiane	17
Minimum	5
Maximum	48

Le nodule mesurait en moyenne 19,1 mm, ce qui correspondait sensiblement à la taille moyenne mesurée en scanner.

2. Résultats anatomopathologiques et examens morphologiques

Tableau 10 Descriptif anatomopathologique selon l'aspect morphologique

Aspect morphologique n=75	Adénome de Conn	Nodule non classique
Typique	44/68 (64%)	1/7 (14%)
Non typique	24/68 (36%)	6/7 (86%)

Il apparaît que les patients présentant un aspect typique au scanner ou à l'IRM présentent plus volontiers une anatomopathologie « classique » d'adénome de Conn que ceux avec une présentation non typique à l'imagerie. Les patients ayant une anatomopathologie « non classique » avaient d'ailleurs une présentation plus volontiers atypique à l'imagerie.

3. Caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des nodules

Tableau 11 Caractéristiques morphologiques, fonctionnelles, et évolution biologique et clinique selon l'aspect anatomopathologique

	Adénome de Conn n (%)	Nodule non classique n (%)
Aspect morphologique typique	44/68 (64%)	1/7 (14%)
Latéralisation scintigraphique	16/44 (36%)	0/4 (0%)
Latéralisation au cathétérisme veineux surrénalien	43/43 (100%)	7/7 (100%)
Guérison biologique	61/68 (89%)	2/7 (28%)

En cas d'adénome de Conn, la latéralisation n'est retrouvée que dans un 1/3 des cas à la scintigraphie et jamais en cas de nodule « non classique ».

La guérison biologique est également minoritaire en cas de nodule « non classique »

Tableau 12 Caractéristiques anatomopathologiques de la zone péri tumorale d'un adénome de Conn

Caractéristiques anatomopathologiques de la zone péri tumorale d'un adénome de Conn	Effectif global n=68
Absence d'hyperplasie	8/68 (12%)
Hyperplasie diffuse seule	24/68 (34%)
Hyperplasie micronodulaire seule	16/68 (23%)
Hyperplasie macronodulaire seule	2/68 (3%)
Hyperplasie diffuse et micronodulaire	15/68 (23%)
Hyperplasie diffuse et macronodulaire	0 (0%)
Hyperplasie micro et macronodulaire	3/68 (5%)

On retient l'existence d'une hyperplasie de la zone péri tumorale dans la très grande majorité des cas (88%), avec dans 1/3 des cas une hyperplasie diffuse seule et dans 2/3 des cas une hyperplasie diffuse et associé à un aspect micro et/ou macronodulaire.

Tableau 13 Caractéristiques anatomopathologiques de la zone péri-tumorale d'un nodule non classique

Caractéristiques anatomopathologiques de la zone péri-tumorale d'un nodule non classique n=7	Aspect de la zone péri-tumorale
Patient 1 : Macronodule de 10 mm	Hyperplasie diffuse + micronodulaire
Patient 2 : Macronodule de 13 mm	Hyperplasie diffuse + micronodulaire
Patient 3 : Macronodule de 10 mm	Hyperplasie micronodulaire
Patient 4 : Macronodule de 20 mm	Hyperplasie diffuse + micronodulaire
Patient 5 : Macronodule de 20 mm	Hyperplasie diffuse + micronodulaire
Patient 6 : Macronodule de 25 mm	Hyperplasie diffuse + micronodulaire
Patient 7 : Micronodule de 5 mm	Hyperplasie diffuse

On retient que tous les nodules « non classiques » étaient entourés d'une hyperplasie, majoritairement mixte (diffuse et micro et/ou nodulaire).

B. Résultats tensionnels

1. Selon les PA de consultation pré et post-opératoires

Tableau 14 Caractéristiques tensionnelles en consultation post-opératoires

Caractéristiques tensionnelles de consultation		Pré opératoires n=75	1 an post opératoire n=75	p *	2 ans post opératoire n=35	p**
PAS de consultation pré opératoire	Moyenne \pm écart type	157,5 \pm 16,8	134,1 \pm 13,5	<0,05	130 \pm 13,8	<0,05
	Médiane (Minimum; Maximum)	158 (130;220)	132 (110;173)		133 (110 ; 175)	
PAD de consultation pré opératoire	Moyenne \pm écarts types	92,8 \pm 12	83,1 \pm 10,9	<0,05	82 \pm 8,35	<0,05
	Médiane (Minimum; Maximum)	90 (70;120)	80 (60;128)		85 (50 ; 120)	

p^* : comparaison des moyennes pré-opératoires et à 1 an post-opératoire à l'aide du test de Student

p^{**} : comparaison des moyennes pré-opératoires et à 2 ans post-opératoire à l'aide du test de Student

Il existe une baisse statistiquement significative de la pression artérielle **systolique** entre la période pré-opératoire, celle à un an et celle à deux ans post-opératoire.

Il existe une baisse statistiquement significative de la pression artérielle **diastolique** entre la période préopératoire, celle à un an et celle à deux ans post-opératoire.

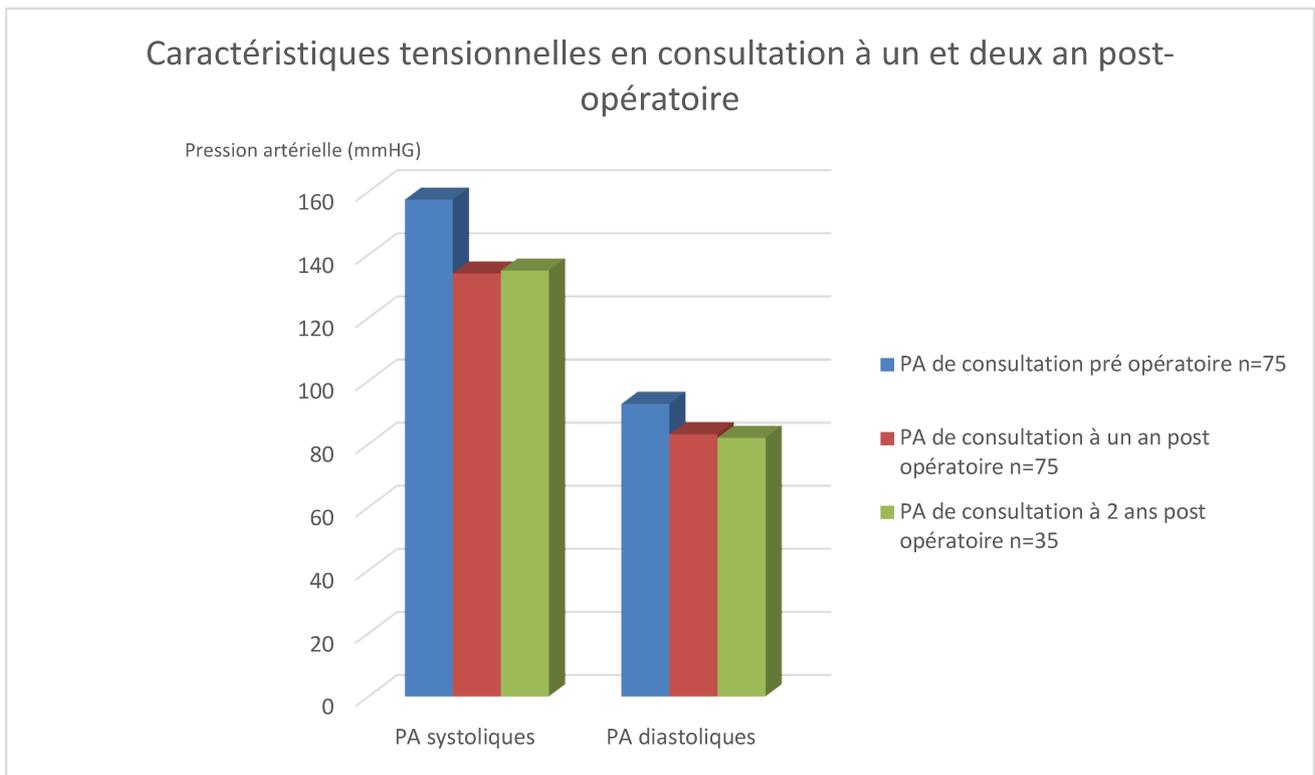


Figure 17 Évolution des pressions artérielles de consultation à un et à deux ans post opératoire

PA : pression artérielle

Le nombre de données manquantes en MAPA ne nous a pas autorisé à comparer statistiquement les valeurs en pré-opératoire à celles en post-opératoire à un et à deux ans.

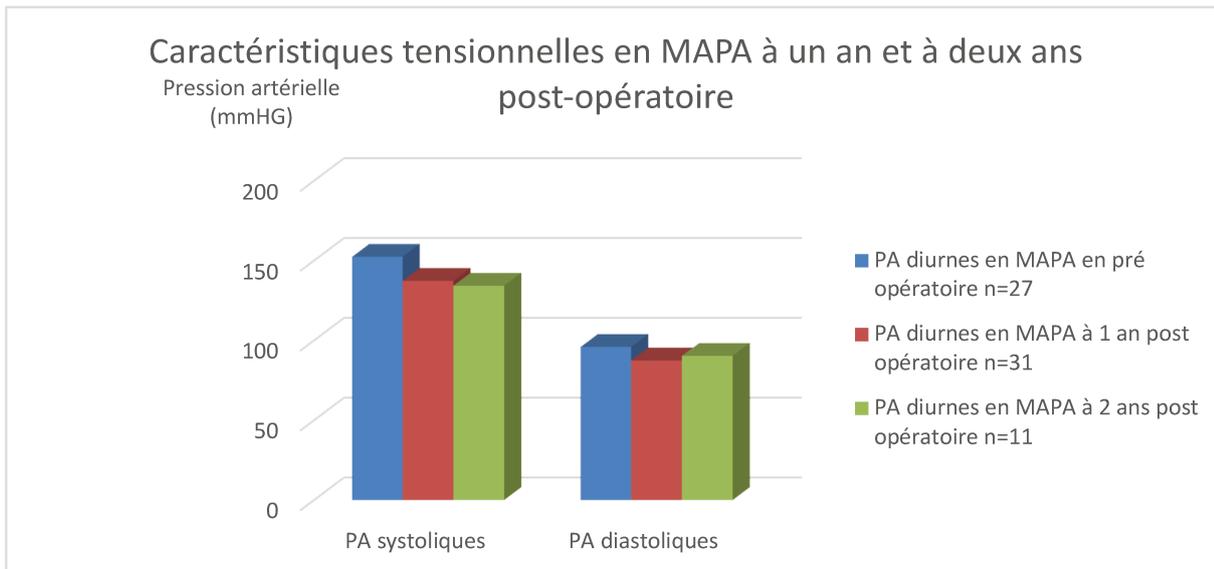


Figure 18 Caractéristiques tensionnelles en MAPA à un an et à deux ans post-opératoire

MAPA : mesure ambulatoire de la pression artérielle

2. Selon que les patients soient guéris, améliorés, ou non améliorés

a) A un an post-opératoire

Selon les critères de répartition rappelés dans la rubrique matériel et méthodes (page 43), nous avons pu obtenir les résultats suivants : **sur le plan tensionnel, 18 patients (24%) étaient guéris, 47 patients (62,7%) étaient améliorés et 10 patients (13,3%) n'étaient pas améliorés à un an post opératoire. La chirurgie permet donc une amélioration tensionnelle dans 86,7% des cas, permettant par conséquent une réduction du risque de comorbidités associées à l'hypertension artérielle.**

Tableau 15 Évolution clinique à 1 an post opératoire

	Effectif Global n (%)	Patients guéris n (%)	Patients améliorés n (%)	Patients non améliorés n (%)
Evolution clinique à 1 an	75 (100%)	18 (24)	47 (62,7)	10 (13,3)

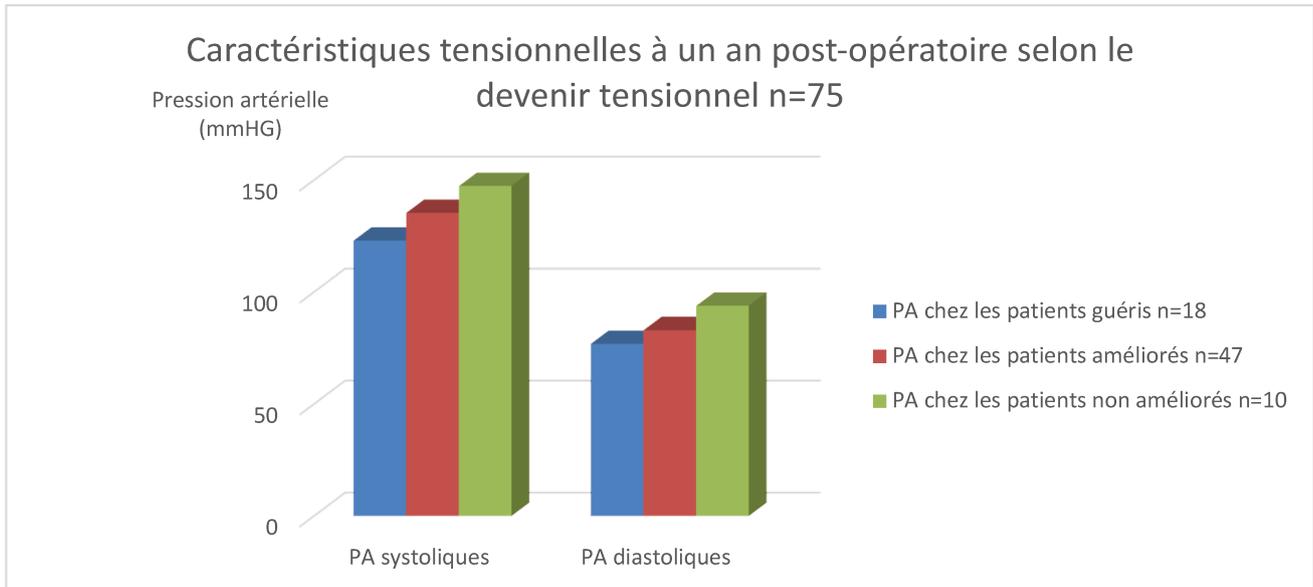


Figure 19 Caractéristiques tensionnelles selon le devenir des patients à un an post-opératoire

b) A deux ans post-opératoire

35 patients ont bénéficié d'un suivi à deux ans. Parmi eux, 20% restaient guéris sur le plan tensionnel, 57,1% restaient améliorés et 22,9% n'étaient pas améliorés sur le plan tensionnel par la chirurgie. Dans notre cohorte le pourcentage de patients non améliorés par la chirurgie est plus élevé à deux ans post-opératoire mais les résultats ne concernent que moins de la moitié de l'effectif initial et évalué à un an.

Tableau 16 Évolution clinique à 2 ans post-opératoire

	Effectif global n (%)	Patients guéris n (%)	Patients améliorés n (%)	Patients non améliorés n (%)
Evolution clinique à 2 ans	75 (100)	7 (20)	20 (57,1)	8 (22,9)

3. Y a-t-il des facteurs statistiquement liés à la guérison, l'amélioration ou la non amélioration tensionnelle ?

a) Selon les paramètres anthropométriques

Tableau 17 Analyse globale des paramètres anthropométriques selon l'évolution tensionnelle à un an post opératoire

Caractéristiques générales n=75	Effectif global n (%)	Patients guéris n (%)	Patients améliorés n (%)	Patients non améliorés n (%)	p
Sexe féminin	40 (53,3)	16 (88,9)	19 (40,4)	5 (50)	0,009
Antécédents personnels de diabète de type II	9 (12)	0 (0)	8 (17)	1 (10)	0,247
Tabagisme	10 (13,3)	2 (11,1)	6 (12,8)	2 (20)	0,547
Age à la date de chirurgie (Moyenne ± écart type)	51,4 ± 10,4	42,7 ± 10,2	54,4 ± 9,7	53,2 ± 5,7	<0,005
Ancienneté de l'HTA (Moyenne ± écart type)	11 ± 8,3	7,7 ± 8,1	12 ± 8,7	12,1 ± 5,6	0,166
IMC (Moyenne ± écart type)	24,9 ± 6,3	25,5 ± 4,1	30,3 ± 6,6	32 ± 5,5	0,006
Pression artérielle pulsée (Moyenne ± écart type)	64,7 ± 12,4	59,6 ± 11,1	67,6 ± 12,9	60,2 ± 8,2	0,029
Grade de l'HTA I versus II+III	35 (46,7)	10 (55,6)	17 (36,2)	8 (80)	0,504

p : Test de Cochran-Armitage pour les variables binaires

p : Analyse « ANOVA » avec contrastes linéaires pour les variables quantitatives

Tableau 18 Comparaison des paramètres anthropométriques entre les patients guéris et non guéris (améliorés + non améliorés)

Paramètres anthropométriques	Patients guéris (n=18)	Patients non guéris (n=57)	OR	Intervalle de confiance	p
Sexe masculin	2 (11,1)	33 (57,9)	11	2,309 - 52,406	0,002
ATCDS de diabète de type II	0 (0)	9 (15,8)	NC	NC	0,966
Tabagisme	2 (11,1)	8 (14)	1,306	0,251 - 6,794	0,75
Age à date de chirurgie (moyenne ± écart type)	42,7 ± 10,2	54,2 ± 9,1	1,129	1,055 - 1,208	0
Ancienneté de l'HTA (moyenne ± écart type)	7,7 ± 8,1	12 ± 8,2	1,081	0,995 - 1,175	0,066
Pression artérielle pulsée (moyenne ± écart type)	59,6 ± 11,1	66,3 ± 12,5	1,052	1 - 1,107	0,05
IMC (moyenne ± écart type)	25,5 ± 4,1	30,6 ± 6,4	5,333	1,661 - 17,122	0,004
HTA de grade I	10 (55,6)	25 (43,9)	1,6	0,551 - 4,649	0,387

p : Comparaison effectuée à l'aide d'une régression logistique

OR : odds ratios

- Il y a un lien statistique entre la répartition des patients selon qu'ils soient guéris, améliorés et non améliorés, pour les paramètres suivants :

- le sexe

- **l'âge**
- **l'IMC**
- **le niveau initial de la pression artérielle pulsée.**

- En analysant les patients en 2 groupes, non guéris (améliorés + non améliorés) et guéris, le lien statistique demeure et reste superposable. Statistiquement :
 - le sexe masculin est plus souvent associé au statut non guéris que guéris
 - l'âge à la date de chirurgie est plus élevé dans le groupe non guéris que guéris
 - l'IMC est plus élevé dans le groupe non guéris que guéris
 - la pression artérielle pulsée pré-opératoire est plus élevée dans le groupe non guéris que guéris
 - concernant l'ancienneté de l'HTA, nous pouvons affirmer qu'il existe une tendance à ne pas être guéri lorsque l'HTA évolue depuis longtemps (p=0,066)

- Calcul des Odds Ratios : **le genre masculin, l'âge plus élevé à date de chirurgie, l'IMC élevé et la pression artérielle pulsée élevée exposent à un risque plus important d'être dans le groupe non guéris** (non améliorés + améliorés). En particulier, notre étude montre :

1- que l'on a 11 fois plus de risque de ne pas être guéri lorsque l'on est un homme.

2- qu'un patient âgé de plus d'un an à la date de chirurgie, a 1,13 fois plus de risque de ne pas être guéri qu'un patient ayant un an de moins.

3- que les patients ayant un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ont 5 fois plus de risque de ne pas être guéris par rapport à un patient ayant un $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$.

Notre analyse de tendance n'a pas pu mettre en évidence de différence significative entre les groupes concernant les antécédents personnels de diabète de type II, le tabagisme, et l'ancienneté de l'HTA.

Il n'y a pas de différence significative entre les groupes concernant la sévérité l'HTA selon le grade tensionnel avant la chirurgie.

Conclusion : le sexe masculin, l'âge élevé à date de chirurgie, l'IMC élevé et le niveau élevé de pression artérielle pulsée pré-opératoire sont des facteurs de risques de ne pas être guéris après la chirurgie.

b) Selon les données biologiques

Tableau 19 Analyse globale des paramètres biologiques selon l'évolution tensionnelle à un an post opératoire

Caractéristiques biologiques	Effectif global n (%)	Patients guéris n (%)	Patients améliorés n (%)	Patients non améliorés n (%)	p
Hypokaliémie	52 (69,3)	13 (72,2)	34 (72,3)	5 (50)	0,307
Kaliémie (Moyenne ± écart type)	4 ± 1	3 ± 1	4 ± 1	4 ± 0	0,111
Insuffisance rénale	42 (56)	6 (33,3)	29 (61,7)	7 (70)	0,034
Aldostéronémie debout (Moyenne ± écart type)	543 ± 522	400 ± 282	585 ± 605	602 ± 417	0,207
RAR debout (Moyenne ± écart type)	2149 ± 2547	1921 ± 1450	2377 ± 3055	1488 ± 913	0,59

p : Test de Cochran-Armitage pour les variables binaires

p : Analyse « ANOVA » avec contrastes linaires pour les variables quantitatives

Tableau 20 Comparaison des paramètres biologiques entre les patients guéris et non guéris (améliorés + non améliorés)

Paramètres biologiques	Patients guéris (n=18)	Patients non guéris (n=57)	OR	Intervalle de confiance	P
Hypokaliémie	13 (72,2)	39 (68,4)	0,83	0,258 - 2,693	0,760
Kaliémie (moyenne ± DS)	3,4 ± 0,5	3,5 ± 0,6	1,31	0,484 - 3,552	0,593
Aldostéronémie debout (moyenne ± DS)	400 ± 282	587 ± 573	2,05	0,895 - 4,733	0,089
RAR debout (moyenne ± DS)	1921 ± 1450	2221 ± 2813	1,00	0,516 - 1,946	0,994

p : Comparaison effectuée à l'aide d'une régression logistique

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre le groupe de patients non guéris

(améliorés + non améliorés) et guéris en ce qui concerne la présence d'une hypokaliémie, le taux de kaliémie préopératoire, le taux d'aldostérone debout ou le RAR debout.

Notons que les effectifs de notre population n'ont pas autorisé la possibilité de faire une analyse ajustée sur certains paramètres.

Caractéristiques des patients selon le statut de guérison biologique post opératoire

Patients guéris sur le plan biologique

63 (84%) de nos patients étaient guéris sur le plan biologique de leur HAP. Chez les patients guéris sur le plan tensionnel, l'ensemble des patients était totalement guéris sur le plan biologique, 78,7% des patients améliorés sur le plan tensionnel étaient guéris sur le plan biologique et 80% des patients non améliorés sur le plan tensionnel étaient guéris sur le plan biologique après la chirurgie.

Conclusion :

100% des patients guéris sur le plan tensionnel étaient guéris sur le plan biologique. Chez les patients non guéris sur le plan tensionnel, les patients sont guéris sur le plan biologique à 80%.

Patients non guéris sur le plan biologique

Tableau 21 Caractéristiques des patients non guéris sur le plan biologique

Absence de guérison biologique n=12		Effectif
Aspect morphologique typique		6/12
Latéralisation scintigraphique		0/6
Cathétérisme veineux surrénalien	<i>réalisés</i>	9/12
	<i>latéralisés</i>	9/9
	<i>caractère extinctif</i>	4/6
Aspect anatomopathologique classique		7/12

Parmi ces 12 patients non guéris sur le plan biologique, aucun n'était guéri sur le plan tensionnel.

Sur le plan morphologique, la moitié des patients avaient un aspect morphologique typique, et la moitié des patients avaient bénéficié d'une scintigraphie et aucune ne retrouvait de latéralisation.

9/12 patients ont bénéficié d'un cathétérisme veineux surrénalien. Le caractère extinctif de la latéralisation était précisé chez 6 patients et 4/6 avaient une sécrétion extinctive.

c) Selon le retentissement de l'HTA

(1) Cardiaque

Tableau 22 Analyse du retentissement cardiaque selon l'évolution clinique à un an post opératoire

	Effectif global n (%)	Patients guéris n (%)	Patients améliorés n (%)	Patients non améliorés n (%)	p
Hypertrophie du ventricule gauche	11 (15,1)	3 (17,6)	7 (15,2)	1 (10)	0,606

p : Test de Cochran-Armitage pour les variables binaires

p : Analyse « ANOVA » avec contrastes linaires pour les variables quantitatives

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les groupes de patients concernant la présence ou non d'une hypertrophie du ventricule gauche lors de l'analyse globale.

Tableau 23 Comparaison du retentissement cardiaque entre les patients non guéris (améliorés + non améliorés) et guéris

	Patients guéris (n=18)	Patients non guéris (n=57)	OR	Intervalle de confiance	p
Hypertrophie du ventricule gauche	14 (82,4)	48 (85,7)	0,778	0,182 - 3,33	0,734

p : Comparaison effectuée à l'aide d'une régression logistique

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les patients guéris et les patients non guéris concernant la présence ou non d'une hypertrophie ventriculaire gauche.

(2) Rénal

Tableau 24 Analyse du retentissement rénal selon l'évolution clinique à un an post opératoire

	Effectif global n (%)	Patients guéris n (%)	Patients améliorés n (%)	Patients non améliorés n (%)	p
Insuffisance rénale	42 (56)	6 (33,3)	29 (61,7)	7 (70)	0,034

p : Test de Cochran-Armitage pour les variables binaires

p : Analyse « ANOVA » avec contrastes linaires pour les variables quantitatives

L'insuffisance rénale (DFG < 90mL/min/1,73 m²) est statistiquement liée à la répartition des patients au sein des 3 groupes.

Tableau 25 Comparaison du retentissement rénal entre les patients guéris et non guéris (améliorés + non améliorés)

	Patients guéris (n=18)	Patients non guéris (n=57)	OR	Intervalle de confiance	p
Insuffisance rénale	6 (33,3)	36 (63,2)	3,429	1,121 - 10,487	0,030

p : Comparaison effectuée à l'aide d'une régression logistique

Les patients ayant une insuffisance rénale (DFG < 90mL/min/1,73m²) ont significativement 3 fois plus de risque de ne pas être guéris sur le plan tensionnel (p=0,03).

Nous n'avons pas pu réaliser d'analyse comparative sur la présence ou non d'une microalbuminurie en raison du nombre de données manquantes.

d) Selon l'analyse morphologique

Tableau 26 Comparaison de l'aspect morphologique entre les patients non guéris et les patients guéris

Caractéristiques scannographiques	Patients guéris n=18	Patients non guéris n= 57	OR	Intervalle de confiance	p
Aspect scannographique typique	9 (50)	36 (63)	NC	NC	0,97

p : Comparaison effectuée à l'aide d'une régression logistique

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence de différence statistiquement significative entre les patients non guéris et les patients guéris concernant l'aspect morphologique typique au scanner.

e) Selon l'anatomopathologie

(1) Y a-t-il une influence du caractère classique d'adénome de Conn et/ou de sa taille sur le devenir tensionnel ?

Tableau 27 Comparaison de l'aspect anatomopathologique entre les patients guéris et non guéris (améliorés + non améliorés) sur le plan tensionnel

Paramètres anatomopathologiques	Patients guéris (n=18)	Patients non guéris (n=57)	OR	Intervalle de confiance	p
Adénome de Conn	18 (100)	50 (87,7)	NC	NC	0,9704
Taille médiane du nodule en mm (Minimum;Maximum)	20 (14 ; 40)	15 (5 ; 48)	0,979	0,924 - 1,037	0,466

p : Comparaison effectuée à l'aide d'une régression logistique

Notre analyse n'a pas permis de mettre en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes de patients concernant le fait qu'ils aient une anatomopathologie classique d'adénome de Conn.

Il n'y avait pas non plus de différence statistiquement significative selon la taille de l'adénome.

(2) Y a-t-il une influence de la zone péri-tumorale ?

Sur les résultats des explorations paracliniques (TDM, scintigraphie, cathétérisme veineux).

Sur le statut de la guérison biologique ou non

Sur le statut de guérison tensionnelle ou non

Tableau 28 Analyse de l'influence de la zone péri-tumorale sur les paramètres morphologiques, fonctionnels, et sur l'évolution clinique et biologique post opératoire

n= 75	TDM		Scintigraphie		CVS		Guérison biologique		Guérison tensionnelle		
	n= 75		n=48		n=35		n=75		n=75		
	Typique	Non typique	latéralisée	Non latéralisée	Extinctif	Non extinctif *	Guéris	Non guéris	guéris	améliorés	non améliorés
Effectif global	45/75	30/75	16/48	32/48	25/35	10/35	63/75	12/75	18/75	47/75	10/75
	60%	40%	33%	67%	71%	29%	84%	16%	24%	62,70%	13,30%
Zone péri-tumorale											
Hyperplasie diffuse seule	16/24	8/24	8/20	12/20	5/9	4/9	21/24	3/24	9/24	12/24	3/24
	67%	33%	40%	60%	55%	45%	87%	13%	37,50%	50%	12,50%
Hyperplasie diffuse micro macronodulaire	24/43	19/43	9/25	16/25	16/23	7/23	34/43	9/43	9/43	27/43	7/43
	56%	44%	36%	64%	69%	31%	79%	21%	21%	63%	16%
Absence d'hyperplasie	5/8	3/8	0/4	4/4	4/4	0/4	8/8	0/8	0/8	8/8	0/8
	62,50%	37,50%	0%	100%	100%	0%	100%	0%	0%	100%	0%

*Ou non précisé

Le cathétérisme veineux est 100% extinctif lorsqu'il n'y a pas d'hyperplasie de la zone péri-tumorale, et moins systématiquement extinctif en cas de présence d'hyperplasie péri-tumorale.

L'existence d'une hyperplasie de la zone tumorale ne semble pas liée à la présentation (typique ou non) du nodule sur le TDM surrénalien.

La guérison biologique est obtenue dans 100% des nodules sans hyperplasie alors qu'elle est moins systématique dans le cas des hyperplasies (en particulier à forme nodulaire).

Aucun des 8 patients n'ayant pas d'hyperplasie de la zone péri-tumorale ne fait partie des patients guéris sur le plan tensionnel mais l'existence d'une hyperplasie mixte (diffuse et micro et/ou macronodulaire) semble être plus souvent retrouvée chez les patients non guéris (améliorés + non améliorés) que les patients guéris.

Conclusion : les résultats anatomopathologiques concernant la zone péri-tumorale lorsqu'elle est de type mixte (diffuse et micro et/ou macronodulaire) semblent liés à une moindre réponse tensionnelle à la chirurgie.

DISCUSSION

L'intérêt de notre étude est d'avoir décrit les caractéristiques clinico-biologiques, morphologiques, fonctionnelles et anatomopathologiques des patients opérés d'un hyperaldostéronisme primaire et d'essayer d'identifier parmi eux les facteurs statistiquement liés à leur devenir tensionnel. En effet, l'expérience clinique des praticiens ces dernières décennies a permis de relever que si la guérison biologique de l'hyperaldostéronisme primaire ne pose pas de problème dans la plupart des cas, l'équilibre tensionnel ne se normalise que dans moins de la moitié des cas. Plusieurs études observationnelles ont précisé ce type d'évolution et certaines d'entre elles ont pointé des facteurs influençant défavorablement la réponse tensionnelle (« Primary Aldosteronism Surgical Outcome (PASO) study » (62). La particularité de notre travail est d'avoir également confronté les résultats anatomopathologiques au devenir tensionnel.

Caractéristiques de la population

Paramètres anthropométriques

L'âge moyen à date de chirurgie est de 51,4 ans ($\pm 10,4$), ce qui correspond à l'âge moyen retrouvé dans la littérature (11), (3), (63). C'est un âge relativement jeune qui s'explique par le fait que le bénéfice attendu sur le plan tensionnel avait été retrouvé moins probant au-delà de 55 ans et que le recours à la surrénalectomie était donc plus discutable au-delà de cet âge. Si l'âge jeune renforce l'idée d'une attitude radicale compte tenu de l'expérience de vie longue et du risque anesthésique opératoire bas, un seuil d'âge au-delà duquel la chirurgie serait moins envisageable n'est désormais plus précisé. Chaque décision entre un traitement médical et un traitement chirurgical est personnalisée au patient, en fonction de ses antécédents et de son souhait. On rappelle en effet que le traitement médical en terme d'efficacité tensionnelle et de morbi-mortalité est comparable à celui chirurgical, même si la rapidité d'amélioration de ces paramètres est plus importante

avec la chirurgie. L'IMC moyen dans notre population ($29 \text{ kg/m}^2 (\pm 6,3)$) est légèrement supérieur à celui retrouvé dans les études : $27,6 \text{ kg/m}^2$ dans le consensus international d'experts de la PASO study (62), 26 kg/m^2 dans la série de Trésallet et al. (64) ou encore $24,12 \text{ kg/m}^2$ dans la série de Zhang (65). Ceci peut éventuellement s'expliquer par la prévalence du surpoids et de l'obésité plus élevée dans notre région Hauts de France (66). Par ailleurs, le fait que l'IMC moyen soit élevé pourrait s'intégrer à un syndrome métabolique favorisé par la production en excès de l'aldostérone elle-même. En effet, plusieurs travaux ont montré que l'aldostérone favorisait l'insulino-résistance et le syndrome métabolique, expliquant la survenue parfois d'une hyperglycémie modérée à jeun voire d'un diabète indépendamment du poids (67), (68). Certains gènes impliqués dans l'insulino-résistance seraient même « down-régulés » en situation d'hyperaldostéronisme primaire. A l'inverse, d'autres études ont montré que l'excès pondéral lui-même favorisait l'hypersécrétion d'aldostérone par le biais de facteurs endocrines sécrétés par les adipocytes viscéraux et de facteurs paracrines sécrétés par les adipocytes surrénaliens. Les relations de causalité entre aldostérone et masse grasse apparaissent complexes et sont sans doute bidirectionnelles. A noter que 12% des patients de notre cohorte présentaient un diabète pour une prévalence globale nationale aux alentours de 5% (InVS, Institut de veille sanitaire France, 2017). Dans notre population, nous n'avons pu obtenir un relevé complet du nombre de patients présentant un syndrome d'apnée du sommeil (SAS) et nous n'avons pu nous confronter aux données de la littérature retrouvant une prévalence élevée du SAS chez les patients ayant un HAP, indépendamment du poids. L'hyperaldostéronisme en lui-même aggraverait un SAS par un mécanisme de rétention hydrosodée aboutissant in fine à l'augmentation des résistances aériennes. La prévalence de l'HAP est classiquement plus élevée chez les patients présentant une HTA résistante (69). Dans notre cohorte, le design ne permet pas d'évaluer cette prévalence mais nous pouvons juste noter que la moitié des patients présente une HTA légère (HTA de grade I), 36% un grade II et 16% un grade III d'HTA, sous traitement antihypertenseur.

Paramètres biologiques

Concernant l'hypokaliémie, 69% des patients ont présenté une hypokaliémie au moment du diagnostic, ce qui est plus élevé que ce que retrouve la « PAPPY study » dans laquelle la prévalence de l'hypokaliémie est de 48 % chez les patients avec Adénome de

Conn (28). La moyenne du taux d'aldostéronémie debout (542 pg/mL (\pm 522)) était assez comparable à celles retrouvées habituellement à l'orthostatisme dans la littérature (28), (64).

Retentissement de l'HAP

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire se compliquent plus volontiers sur le plan cardio-vasculaire que les patients présentant une hypertension artérielle « essentielle », pour un niveau tensionnel comparable. Savard en 2013 (24) avait ainsi rapporté chez les patients avec hyperaldostéronisme primaire un risque relatif d'infarctus du myocarde à 2.6, d'arythmie complète par fibrillation auriculaire à 5. Milliez en 2005 (3) rapportait un risque d'hypertrophie ventriculaire gauche plus modeste mais réel à 2.9 et un risque d'accident vasculaire cérébral à 4.2. Ces résultats illustrent entre autre l'effet délétère de l'aldostérone notamment au niveau de l'endothélium et au niveau des fibres myocardiques. L'hypertrophie des parois du ventricule gauche (HVG) chez le patient hypertendu va s'accompagner d'une fibrose myocardique mais cette HVG et la fibrose vont être plus importantes en cas d'HAP par rapport à une HTA dite « essentielle » (71).

Presque la quasi-totalité de notre population a bénéficié d'une relecture des électrocardiogrammes à la recherche d'une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG). Dans l'effectif global, nous avons retrouvé une HVG chez 15% de notre population, contre 50% dans certaines études (11), (72). Cela pourrait s'expliquer par un mode d'évaluation différent (échographie trans-thoracique) ou d'une sévérité moindre de nos patients (dans ces études, l'ancienneté de l'HTA était assez similaire mais le degré de sévérité de l'hypertension était plus marqué que pour les patients de notre cohorte).

Le DFG moyen dans notre effectif global était de 87 mL/min/1,73m². Plus de la moitié des patients (56%) avaient une insuffisance rénale (légère ou modérée).

Résultats post-opératoires

Résultats tensionnels

18 patients (24%) étaient guéris, 47 patients (62,7%) étaient améliorés et 10 patients (13,3%) n'étaient pas améliorés à un an post-opératoire. La chirurgie permet donc une amélioration tensionnelle dans 86,7% des cas. Ces résultats sont moins performants que ceux de Wang W. (73) qui retrouve une guérison dans plus de la moitié des cas (55%), une amélioration tensionnelle dans 35 % et un échec tensionnel dans 10 %. Notons que l'ancienneté moyenne des patients inclus dans leur étude était d'environ 5 ans (contre 11 dans notre cohorte), ce qui peut sans doute expliquer un meilleur devenir tensionnel après la chirurgie. Nos résultats se rapprochent en revanche d'autres études antérieures ((9), (74), (75)) mais notre taux de guérison tensionnelle complète à un an post-opératoire (24%) reste légèrement inférieur à ce qui est habituellement retrouvé dans la littérature. Le consensus sur lequel nous nous sommes basés pour définir les critères de guérison rapporte un taux de guérison à 37% (62). D'autres études retrouvent un taux moyen de guérison tensionnelle à 42% (46), un minimum à 21% dans l'étude de Murashima (76), et un maximum à 72% dans l'étude de Muth (77).

L'importante variabilité entre les études pourrait venir des différentes méthodes de recueil de données, de mesures de la pression artérielle et des différences dans la définition de la guérison, l'amélioration ou la non-amélioration tensionnelle (nombre et types de traitements antihypertenseurs notamment). De plus, il existe dans la littérature une importante variabilité concernant la date de l'évaluation tensionnelle post-opératoire selon les études, allant de 3 à 18 mois.

Facteurs influençant le devenir tensionnel des patients

Les hommes ont significativement plus de risque de ne pas être complètement guéris sur le plan tensionnel après la chirurgie (57% d'hommes non guéris (=améliorés + non améliorés) versus 11,1% guéris, OR=11, p=0,002). Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature ((9), (11), (63), (62)). L'explication pourrait être en lien avec des facteurs de risque associés plus nombreux chez les hommes que chez les femmes au sein des études. De notre côté, l'effectif de notre cohorte ne nous a pas permis de faire une

analyse multivariée et d'ajuster les résultats sur certains paramètres. L'âge jeune est un facteur classique d'une meilleure réponse tensionnelle à la chirurgie (66), comme cela est retrouvé dans notre étude. En revanche, dans notre étude nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant l'ancienneté de l'évolution de l'hypertension entre les patients guéris et les patients non guéris, mais juste une tendance ($p=0.06$). Néanmoins, la faible ancienneté de l'HTA est un des principaux déterminants de la guérison tensionnelle complète, surtout lorsqu'elle est à moins de 5 ans (73) et a été reconnue comme facteur prédictif d'un bon équilibre tensionnel en analyse multivariée dans différentes séries ((11), (72), (76), (78)). L'excès d'aldostérone sur le long terme induit des effets cardio-vasculaires comme le remodelage vasculaire et l'HVG, qui deviennent en partie irréversibles en cas d'installation de la fibrose, et ce malgré la guérison biologique de l'HAP (79). Par ailleurs, l'analyse globale de notre série a permis de constater qu'une pression artérielle pulsée élevée en pré-opératoire était un facteur péjoratif pour le devenir tensionnel. Plusieurs études dont celle de Rossi et al. (80) ont effectivement montré les répercussions négatives cardio-vasculaires d'une rigidité artérielle élevée notamment sur le devenir tensionnel.

Dans notre série, les patients ayant un IMC \geq à 25 ont 5 fois plus de risque de ne pas être guéri en comparaison aux patients ayant un IMC $<$ à 25 (OR à 5, $p=0,005$). Ces résultats sont cohérents avec les résultats de la littérature (Rossi et al. (80) et Zarnegar et al. (72) retrouvaient l'IMC comme facteur prédictif d'un bon équilibre tensionnel en analyse multivariée chez les patients opérés). Ils sont cohérents avec le risque d'élévation de la tension artérielle avec l'évolution de l'excès pondéral, qui de plus, favorise en lui-même un excès de production d'aldostérone par la zone glomérulée. Ceci peut ainsi entretenir un discret hyperaldostéronisme controlatéral à distance de la chirurgie, pas forcément détectable d'ailleurs selon nos critères biologiques de diagnostic positif de l'hyperaldostéronisme.

Nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative en analyse globale ou binaire entre les patients guéris et les patients non guéris (améliorés + non améliorés) concernant les antécédents de diabète de type II. Dans la littérature, nous avons retrouvé une étude qui rapporte que l'absence de diabète est un facteur prédictif de guérison tensionnelle (79).

Sur le plan biologique, notre étude a permis de mettre en évidence une augmentation du risque de non guérison tensionnelle lorsque les patients avaient un DFG inférieur à 90 mL/min/1,73m². Ces résultats sont en accord avec ce qui est rapporté dans la littérature notamment en analyse multivariée (77), (79). Notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes de patients concernant le taux d'aldostéronémie debout, ni pour le RAR debout que ce soit en analyse binaire ou en analyse globale. Néanmoins, Zhang et al. (65) et Kim et al. (78) retrouvaient un lien entre le taux élevé d'aldostérone pré-opératoire et la guérison tensionnelle.

Concernant la guérison biologique, celle-ci est de 84% dans notre cohorte, pour un taux de guérison tensionnelle complet de 24%, et d'amélioration de 62 %. Tous les patients guéris sur le plan tensionnel l'étaient également sur le plan biologique. Aucun des 12 patients sans guérison biologique n'était guéri sur le plan tensionnel. En revanche, le cathétérisme veineux surrénalien avait été réalisé dans 9 cas sur 12, latéralisé dans tous les cas mais avec un caractère extirpatoire sur la surrénale controlatérale formellement confirmé que dans quatre cas. Ce taux de guérison biologique est légèrement inférieur à ce qui est retrouvé dans la littérature, généralement supérieur à 90% (46), (62). Ceci peut s'expliquer possiblement par une méthodologie différente dans la définition de la guérison biologique (dans notre étude, les patients étaient considérés comme guéris sur le plan biologique si le rapport aldostérone sur rénine était normalisé et sans élévation de l'aldostérone. La kaliémie n'était pas un critère).

Enfin, sur le plan anatomopathologique, tous nos patients ont bénéficié d'une relecture experte des lames histologiques de surrénalectomie. Au sein de l'effectif global des patients opérés, il est confirmé une anatomopathologie classique d'adénome de Conn chez 90% de la population, ce qui est légèrement supérieur aux résultats de Zhang et al. (81) qui retrouvaient 80% d'adénomes contre 20% d'hyperplasies nodulaires chez les patients opérés d'un hyperaldostéronisme primaire. Novitsky et al. retrouvaient 69% d'adénomes et 31% d'hyperplasies nodulaires (82). La recherche systématique d'un caractère sécrétoire latéralisé et notre exclusion de la cohorte des patients présentant une forme sécrétoire bilatérale (mais prédominant d'un côté) et opérés à visée de réduction parenchymateuse peut peut-être expliquer cette différence. La taille moyenne du nodule (19 mm) était semblable aux données de la littérature (64), (70). Chez les patients ayant un aspect anatomopathologique non classique d'adénome de Conn, aucun n'était

complètement guéri sur le plan tensionnel, mais 85% étaient améliorés. Ceci pourrait rejoindre le profil de résultat de l'équipe de Trésallet et celle de Celen qui ont montré que l'histologie de la lésion (Adénome de Conn) était un facteur prédictif d'amélioration tensionnelle (adénome de Conn versus hyperplasie nodulaire). Dans la série de Zarnegar, les adénomes de Conn classiques seuls étaient significativement plus fréquemment associés à une guérison complète (72). En revanche, Utsumi et al. (11) n'ont pas retrouvé de différence significative concernant l'anatomopathologie et le fait d'être guéri ou pas (adénomes de Conn, adénomes associés à de multiples nodules, hyperplasie nodulaire).

Concernant maintenant la zone péri tumorale des adénomes de Conn, 12 % seulement des adénomes de Conn ne sont pas entourés d'hyperplasie. En effet, il existe dans la majorité des cas une hyperplasie des tissus (contrairement par exemple à ce que l'on peut voir dans l'adénome cortisolique où l'aspect péri tumoral est plutôt atrophique). Cet aspect corrobore les descriptions classiques retrouvées dans la littérature (83), (84). Quand il existe une hyperplasie, celle-ci est diffuse seule dans environ un tiers des cas et sinon majoritairement mixte (diffuse et micro et/ou macronodulaire). Ce tissu hyperplasique nodulaire exprime l'enzyme CYP11B2 impliquée dans les 2 dernières étapes de la synthèse de l'aldostérone (figure 4), témoignant de l'absence de rétrocontrôle complet de la sécrétion d'aldostérone par l'adénome de Conn sur sa zone péri tumorale adjacente. L'équipe de Gioco (85) a également étudié cette expression enzymatique par une approche immuno-histochimique. Ces constatations ont même fait émerger l'hypothèse que l'existence de cette zone péri tumorale hyperplasique homolatérale à l'adénome de Conn pourrait laisser présager d'un hyperaldostéronisme primaire bilatéral, ce qui expliquerait l'absence de guérison tensionnelle complète à long terme (86). On pourrait alors aller jusqu'à faire l'hypothèse que la guérison biologique très majoritairement retrouvée en post-opératoire ne serait peut-être pas définitive et la sécrétion pourrait réémerger à terme du côté controlatéral. Notons que le cathétérisme veineux est 100% extinctif lorsqu'il n'y a pas d'hyperplasie de la zone péri tumorale, et moins systématiquement extinctif en cas de présence d'hyperplasie péri tumorale. De plus, la guérison biologique est obtenue dans 100% des adénomes sans hyperplasie péri tumorale alors qu'elle est moins systématique dans le cas des hyperplasies.

Certains auteurs n'ont pas retrouvé de corrélation entre l'hyperplasie et le sexe, l'âge, la sévérité de l'HTA et son ancienneté. A l'inverse, la description et l'analyse d'autres équipes retrouvent un lien statistique entre l'ancienneté de l'HTA et l'hyperplasie surtout

lorsqu'elle est nodulaire (87). Dans notre travail, la réponse tensionnelle à 1 an post-opératoire pourrait être moins satisfaisante chez les patients chez qui une hyperplasie mixte (diffuse et micro et/ou macronodulaire) a été mise en évidence à l'examen anatomopathologique (cf tableau 28). Cette suggestion reste prudente au vu des effectifs limités dans notre analyse. Des études sur un plus grand effectif et un suivi tensionnel à plus long terme pourraient, si ces résultats se confirmaient, aller dans le sens d'une surveillance des patients ajustés aux résultats anatomopathologiques.

Limites de l'étude

Les principales limites de notre étude observationnelle sont liées :

- à son caractère rétrospectif impliquant un nombre de données manquantes importantes, entre autre notamment pour le recueil de MAPA.
- à l'effectif limité de patients ne nous ayant pas autorisé à analyser de manière statistique certains liens entre les différents paramètres.

CONCLUSION

L'HAP étant la principale cause d'hypertension artérielle secondaire d'origine endocrinienne, un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée sont un enjeu important sur le plan cardio-vasculaire.

Notre étude a permis de montrer que dans la majorité des cas, la surrénalectomie permet soit une guérison soit le plus souvent une amélioration de l'HTA et permet ainsi de changer le pronostic en prévenant ou en limitant le retentissement néfaste de l'HTA et de l'excès d'aldostérone sur les organes cibles.

Les principaux facteurs prédictifs que nous avons mis en évidence pour une bonne réponse tensionnelle sont ceux classiquement retrouvés dans la littérature (sexe féminin/âge jeune/IMC bas/niveau de pression pulsée peu élevé, absence d'insuffisance rénale). Il est important pour le clinicien de les connaître pour discuter au cas par cas avec le patient de la meilleure stratégie à proposer (traitement chirurgical ou médical). L'originalité de ce travail est d'avoir souligné le caractère probablement fonctionnel de la zone péri-tumorale au vu des constatations anatomopathologiques et des données de la littérature, ce qui laisse quelques interrogations sur la présence d'une pathologie possiblement bilatérale.

Références bibliographiques

1. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mai 2016;101(5):1889-916.
2. Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med.* janv 1955;45(1):3-17.
3. Milliez P, Girerd X, Plouin P-F, Blacher J, Safar ME, Mourad J-J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 19 avr 2005;45(8):1243-8.
4. Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med.* 14 janv 2008;168(1):80-5.
5. Mulatero P, Monticone S, Bertello C, Viola A, Tizzani D, Iannaccone A, et al. Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2013;98(12):4826-33.
6. Savard S, Amar L, Plouin P-F, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension.* août 2013;62(2):331-6.
7. Catena C, Colussi G, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A, Gianfagna P, et al. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension.* nov 2007;50(5):911-8.
8. Stowasser M, Klemm SA, Tunny TJ, Storie WJ, Rutherford JC, Gordon RD. Response to unilateral adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma: effect of potassium levels and angiotensin responsiveness. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* avr 1994;21(4):319-22.
9. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med.* 21 août 2001;135(4):258-61.
10. Saint F, Prader R, Cordonnier C, Choukroun G, Elesper N, Desaillood R. [Long-term blood pressure outcome after unilateral adrenalectomy for primary hyperaldosteronism]. *Prog Urol.* mai 2017;27(6):389-94.

11. Utsumi T, Kawamura K, Imamoto T, Kamiya N, Komiya A, Suzuki S, et al. High predictive accuracy of Aldosteronoma Resolution Score in Japanese patients with aldosterone-producing adenoma. *Surgery*. mars 2012;151(3):437-43.
12. van der Linden P, Steichen O, Zinzindohoué F, Plouin P-F. Blood pressure and medication changes following adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: a follow-up study. *J Hypertens*. avr 2012;30(4):761-9.
13. Simpson SA, Tait JF, Wettstein A, Neher R, Euv J v, Reichstein T. Isolierung eines neuen kristallisierten Hormons aus Nebennieren mit besonders hoher Wirksamkeit auf den Mineralstoffwechsel. *Experientia*. 1 sept 1953;9(9):333-5.
14. Masson E. Hyperaldostéronisme primaire [Internet]. EM-Consulte. [cité 11 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/60786/hyperaldosteronisme-primaire>
15. Gupta V. Mineralocorticoid hypertension. *Indian J Endocrinol Metab*. oct 2011;15(Suppl4):S298-312.
16. Chou C-H, Chen Y-H, Hung C-S, Chang Y-Y, Tzeng Y-L, Wu X-M, et al. Aldosterone Impairs Vascular Smooth Muscle Function: From Clinical to Bench Research. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2015;100(11):4339-47.
17. Käyser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ, van der Wilt GJ, Carel Bakx J, van der Wel MC, et al. Study Heterogeneity and Estimation of Prevalence of Primary Aldosteronism: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. juill 2016;101(7):2826-35.
18. Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet*. 7 juin 2008;371(9628):1921-6.
19. Williams TA, Lenders JW, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, et al. Outcome of adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: International consensus and remission rates. *Lancet Diabetes Endocrinol*. sept 2017;5(9):689-99.
20. Mulatero P, Stowasser M, Loh K-C, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2004;89(3):1045-50.
21. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A Prospective Study of the Prevalence of Primary Aldosteronism in 1,125 Hypertensive Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 5 déc 2006;48(11):2293-300.
22. Milliez P, Girerd X, Plouin P-F, Blacher J, Safar ME, Mourad J-J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 19 avr

2005;45(8):1243-8.

23. Milan A, Magnino C, Fabbri A, Chiarlo M, Bruno G, Losano I, et al. Left heart morphology and function in primary aldosteronism. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 1 mars 2012;19(1):11-7.
24. Savard S, Amar L, Plouin P-F, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension.* août 2013;62(2):331-6.
25. Strauch B, Petrák O, Zelinka T, Wichterle D, Holaj R, Kasalický M, et al. Adrenalectomy improves arterial stiffness in primary aldosteronism. *Am J Hypertens.* oct 2008;21(10):1086-92.
26. Lin Y-H, Lin L-Y, Chen A, Wu X-M, Lee J-K, Su T-C, et al. Adrenalectomy improves increased carotid intima-media thickness and arterial stiffness in patients with aldosterone producing adenoma. *Atherosclerosis.* mars 2012;221(1):154-9.
27. Kuo C-C, Wu V-C, Tsai C-W, Wu K-D, Taiwan Primary Aldosteronism Investigation (TAIPAI) Study Group). Relative kidney hyperfiltration in primary aldosteronism: a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* juin 2011;12(2):113-22.
28. Rossi GP, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, et al. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension.* août 2006;48(2):232-8.
29. Sechi LA, Novello M, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi GL, et al. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA.* 14 juin 2006;295(22):2638-45.
30. Rossi GP, Sacchetto A, Chiesura-Corona M, De Toni R, Gallina M, Feltrin GP, et al. Identification of the Etiology of Primary Aldosteronism with Adrenal Vein Sampling in Patients with Equivocal Computed Tomography and Magnetic Resonance Findings: Results in 104 Consecutive Cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 2001;86(3):1083-90.
31. Lloyd RV, éditeur. *Endocrine pathology: differential diagnosis and molecular advances.* Totowa, N.J: Humana Press; 2004. 421 p.
32. Choi M, Scholl UI, Yue P, Björklund P, Zhao B, Nelson-Williams C, et al. K⁺ Channel Mutations in Adrenal Aldosterone-Producing Adenomas and Hereditary Hypertension. *Science.* 11 févr 2011;331(6018):768-72.
33. Boulkroun S, Beuschlein F, Rossi G-P, Golib-Dzib J-F, Fischer E, Amar L, et al. Prevalence, clinical, and molecular correlates of KCNJ5 mutations in primary aldosteronism. *Hypertension.* mars 2012;59(3):592-8.
34. Else T, Williams AR, Sabolch A, Jolly S, Miller BS, Hammer GD. Adjuvant therapies and patient and tumor characteristics associated with survival of adult patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2014;99(2):455-61.
35. Al Fehaily M, Duh Q-Y. Clinical manifestation of aldosteronoma. *Surg Clin North Am.* juin

2004;84(3):887-905.

36. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2008;93(9):3266-81.
37. Rossi GP, Chiesura-Corona M, Tregnaghi A, Zanin L, Perale R, Soattin S, et al. Imaging of aldosterone-secreting adenomas: a prospective comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in 27 patients with suspected primary aldosteronism. *J Hum Hypertens.* août 1993;7(4):357-63.
38. Lim V, Guo Q, Grant CS, Thompson GB, Richards ML, Farley DR, et al. Accuracy of Adrenal Imaging and Adrenal Venous Sampling in Predicting Surgical Cure of Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 août 2014;99(8):2712-9.
39. Riestter A, Fischer E, Degenhart C, Reiser MF, Bidlingmaier M, Beuschlein F, et al. Age Below 40 or a Recently Proposed Clinical Prediction Score Cannot Bypass Adrenal Venous Sampling in Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juin 2014;99(6):E1035-9.
40. Lau JHG, Sze WCC, Reznick RH, Matson M, Sahdev A, Carpenter R, et al. A prospective evaluation of postural stimulation testing, computed tomography and adrenal vein sampling in the differential diagnosis of primary aldosteronism. *Clinical Endocrinology.* 1 févr 2012;76(2):182-8.
41. Ishidoya S, Kaiho Y, Ito A, Morimoto R, Satoh F, Ito S, et al. Single-center Outcome of Laparoscopic Unilateral Adrenalectomy for Patients With Primary Aldosteronism: Lateralizing Disease Using Results of Adrenal Venous Sampling. *Urology.* 1 juill 2011;78(1):68-73.
42. Ishidoya S, Kaiho Y, Ito A, Morimoto R, Satoh F, Ito S, et al. Single-center outcome of laparoscopic unilateral adrenalectomy for patients with primary aldosteronism: lateralizing disease using results of adrenal venous sampling. *Urology.* juill 2011;78(1):68-73.
43. Dekkers T, Prejbisz A, Kool LJS, Groenewoud HJMM, Velema M, Spiering W, et al. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(9):739-46.
44. Rossi GP, Barisa M, Allolio B, Auchus RJ, Amar L, Cohen D, et al. The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2012;97(5):1606-14.
45. Exploration scintigraphique des corticosurrénales au ^{131}I -6 β -iodométhyl-19-norcholestérol : /data/revues/00034266/00590004/344/ [Internet]. 16 févr 2008 [cité 11 avr 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/74952>
46. Steichen O, Zinzindohoué F, Plouin P-F, Amar L. Outcomes of adrenalectomy in patients

- with unilateral primary aldosteronism: a review. *Horm Metab Res.* mars 2012;44(3):221-7.
47. Ghose RP, Hall PM, Bravo EL. Medical management of aldosterone-producing adenomas. *Ann Intern Med.* 20 juill 1999;131(2):105-8.
48. Ribstein J, Du Cailar G, Fesler P, Mimran A. Relative glomerular hyperfiltration in primary aldosteronism. *J Am Soc Nephrol.* mai 2005;16(5):1320-5.
49. Wu V-C, Kuo C-C, Wang S-M, Liu K-L, Huang K-H, Lin Y-H, et al. Primary aldosteronism: changes in cystatin C-based kidney filtration, proteinuria, and renal duplex indices with treatment. *J Hypertens.* sept 2011;29(9):1778-86.
50. Ribstein J, Cailar GD, Fesler P, Mimran A. Relative Glomerular Hyperfiltration in Primary Aldosteronism. *JASN.* 5 janv 2005;16(5):1320-5.
51. Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, et al. Relationships of Plasma Renin Levels with Renal Function in Patients with Primary Aldosteronism. *CJASN.* 7 janv 2007;2(4):722-31.
52. Sechi LA, Di Fabio A, Bazzocchi M, Uzzau A, Catena C. Intrarenal Hemodynamics in Primary Aldosteronism before and after Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 avr 2009;94(4):1191-7.
53. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg.* oct 2004;91(10):1259-74.
54. Constantinides VA, Christakis I, Touska P, Palazzo FF. Systematic review and meta-analysis of retroperitoneoscopic versus laparoscopic adrenalectomy. *BJS.* 1 déc 2012;99(12):1639-48.
55. Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczik E, Petersenn S, et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy--results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery.* déc 2006;140(6):943-8; discussion 948-950.
56. Brunt LM. Minimal access adrenal surgery. *Surg Endosc.* mars 2006;20(3):351-61.
57. Quinkler M, Stewart PM. Treatment of primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* déc 2010;24(6):923-32.
58. Chiang W-F, Cheng C-J, Wu S-T, Sun G-H, Lin M-Y, Sung C-C, et al. Incidence and factors of post-adrenalectomy hyperkalemia in patients with aldosterone producing adenoma. *Clin Chim Acta.* 23 sept 2013;424:114-8.
59. Milliez P, Girerd X, Plouin P-F, Blacher J, Safar ME, Mourad J-J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 19 avr 2005;45(8):1243-8.
60. Karagiannis A, Tziomalos K, Papageorgiou A, Kakafika AI, Pagourelis ED, Anagnostis P, et al. Spironolactone versus eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism. *Expert*

Opin Pharmacother. mars 2008;9(4):509-15.

61. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JWM, Naruse M, Plouin PF, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension*. janv 2014;63(1):151-60.
62. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol*. sept 2017;5(9):689-99.
63. Campagnacci R, Crosta F, De Sanctis A, Baldarelli M, Giacchetti G, Paganini AM, et al. Long-term results of laparoscopic adrenalectomy for primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest*. janv 2009;32(1):57-62.
64. Trésallet C, Salepçioğlu H, Godiris-Petit G, Hoang C, Girerd X, Menegaux F. Clinical outcome after laparoscopic adrenalectomy for primary hyperaldosteronism: The role of pathology. *Surgery*. juill 2010;148(1):129-34.
65. Zhang X, Zhu Z, Xu T, Shen Z. Factors affecting complete hypertension cure after adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma: outcomes in a large series. *Urol Int*. 2013;90(4):430-4.
66. Charles MA, Basdevant A, Eschwege E. Prévalence de l'obésité de l'adulte en France La situation en 2000. /data/revues/00034266/00630002/154/ [Internet]. 16 févr 2008 [cité 9 sept 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/75473>
67. 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*. 2 juin 2009;150(11):776-83.
68. Reincke M, Meisinger C, Holle R, Quinkler M, Hahner S, Beuschlein F, et al. Is primary aldosteronism associated with diabetes mellitus? Results of the German Conn's Registry. *Horm Metab Res*. juin 2010;42(6):435-9.
69. Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet*. 7 juin 2008;371(9628):1921-6.
70. Giacchetti G, Ronconi V, Rilli S, Guerrieri M, Turchi F, Boscaro M. Small tumor size as favorable prognostic factor after adrenalectomy in Conn's adenoma. *European Journal of Endocrinology*. 1 avr 2009;160(4):639-46.
71. Lijnen P, Petrov V. Induction of cardiac fibrosis by aldosterone. *J Mol Cell Cardiol*. juin

2000;32(6):865-79.

72. Zarnegar R, Lee J, Brunaud L, Lindsay S, Kebebew E, Clark OH, et al. Good blood pressure control on antihypertensives, not only response to spironolactone, predicts improved outcome after adrenalectomy for aldosteronoma. *Surgery*. déc 2007;142(6):921-9; discussion 921-929.

73. Wang W, Hu W, Zhang X, Wang B, Bin C, Huang H. Predictors of Successful Outcome After Adrenalectomy for Primary Aldosteronism. *Int Surg*. 2012;97(2):104-11.

74. Letavernier E, Peyrard S, Amar L, Zinzindohoué F, Fiquet B, Plouin P-F. Blood pressure outcome of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism with or without unilateral adenoma. *J Hypertens*. sept 2008;26(9):1816-23.

75. Chiou TT-Y, Chiang P-H, Fuh M, Liu R-T, Lee W-C, Lee W-C, et al. Factors determining cardiovascular and renal outcomes after adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adrenal adenoma. *Tohoku J Exp Med*. mai 2009;218(1):17-24.

76. Murashima M, Trerotola SO, Fraker DL, Han D, Townsend RR, Cohen DL. Adrenal venous sampling for primary aldosteronism and clinical outcomes after unilateral adrenalectomy: a single-center experience. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. juin 2009;11(6):316-23.

77. Muth A, Ragnarsson O, Johannsson G, Wängberg B. Systematic review of surgery and outcomes in patients with primary aldosteronism. *Br J Surg*. mars 2015;102(4):307-17.

78. Kim RM, Lee J, Soh E-Y. Predictors of Resolution of Hypertension after Adrenalectomy in Patients with Aldosterone-producing Adenoma. *J Korean Med Sci*. juill 2010;25(7):1041-4.

79. Mourad J-J, Girerd X, Milliez P, Lopez-Sublet M, Lejeune S, Safar ME. Urinary aldosterone-to-active-renin ratio: a useful tool for predicting resolution of hypertension after adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas. *Am J Hypertens*. juill 2008;21(7):742-7.

80. Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, Seccia TM, Piva A, Porteri E, et al. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension*. mai 2008;51(5):1366-71.

81. Zhang X, Zhu Z, Xu T, Shen Z. Factors affecting complete hypertension cure after adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma: outcomes in a large series. *Urol Int*. 2013;90(4):430-4.

82. Novitsky YW, Kercher KW, Rosen MJ, Cobb WS, Jyothinagaram S, Heniford BT. Clinical outcomes of laparoscopic adrenalectomy for lateralizing nodular hyperplasia. *Surgery*. déc 2005;138(6):1009-16; discussion 1016-1017.

83. Munro Neville A, O'hare MJ. 2 - Histopathology of the human adrenal cortex. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*. 1 nov 1985;14(4):791-820.

-
84. Neville AM, O'Hare MJ. The Human Adrenal Cortex: Pathology and Biology — An Integrated Approach [Internet]. London: Springer-Verlag; 1982 [cité 25 mai 2018]. Disponible sur: [//www.springer.com/us/book/9781447113195](http://www.springer.com/us/book/9781447113195)
85. Gioco F, Seccia TM, Gomez-Sanchez EP, Rossi GP, Gomez-Sanchez CE. Adrenal histopathology in primary aldosteronism: is it time for a change? *Hypertension*. oct 2015;66(4):724-30.
86. Boulkroun S, Samson-Couterie B, Dzib J-FG, Lefebvre H, Louiset E, Amar L, et al. Adrenal cortex remodeling and functional zona glomerulosa hyperplasia in primary aldosteronism. *Hypertension*. nov 2010;56(5):885-92.
87. Ito Y, Fujimoto Y, Obara T, Kodama T. Clinical significance of associated nodular lesions of the adrenal in patients with aldosteronoma. *World J Surg*. juin 1990;14(3):330-4.

AUTEUR : DELATTRE- WILLERVAL Sophie

Date de Soutenance : 21 septembre 2018

Titre de la Thèse : Facteurs associés au devenir tensionnel chez 75 patients opérés d'un hyperaldostéronisme primaire

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Endocrinologie, Diabétologie, et Maladies métaboliques

Mots-clés : hyperaldostéronisme primaire, adénome de Conn, retentissement rénal et cardiaque, hypertension artérielle, devenir tensionnel, anatomopathologie

Résumé

Contexte : La chirurgie réalisée dans le cadre d'un hyperaldostéronisme primaire (HAP) permet d'obtenir la guérison biologique dans la quasi-totalité des cas, mais la guérison tensionnelle n'est obtenue que dans 20 à 55% des cas. L'objectif de notre étude est d'essayer d'identifier les facteurs anthropométriques, biologiques et anatomopathologiques qui seraient statistiquement associés au devenir tensionnel des patients après une surrénalectomie unilatérale pour HAP entre 1996 et 2016.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée au sein du CHU de Lille. Les patients ont bénéficié d'une évaluation pré-opératoire et au minimum à un an post-opératoire. Ils étaient considérés comme ; 1) **guéris** sur le plan tensionnel si la pression artérielle systolique (PAS) de consultation à 1 an post-opératoire était inférieure à 140 mmHG et la pression artérielle diastolique (PAD) inférieure à 90 mmHG et en l'absence de traitement, 2) **améliorés** s'il existait une diminution de 20 mmHG de la PAS de consultation et/ou une diminution de 10 mmHG de la PAD de consultation à 1 an post-opératoire avec soit le même nombre de traitements, soit avec moins de traitements ou si la pression artérielle était la même avec moins de traitements, 3) **non améliorés** si la pression artérielle (PAS et PAD) de consultation à 1 an post-opératoire était stable ou augmentée et le nombre de traitements inchangés ou augmentés.

Résultats : 75 patients ont été inclus avec un sexe ratio de 40 femmes pour 35 hommes. L'âge moyen était de 51 ans (\pm 10 ans). 68 patients avaient un adénome de Conn et 7 patients avaient une anatomopathologie non classique d'adénome de Conn. Sur le plan tensionnel, 18 de nos patients (24%) étaient guéris, 47 patients (62,7%) étaient améliorés et 10 patients (13,3%) n'étaient pas améliorés à un an post opératoire. Les patients ont plus de chance d'être guéris s'ils sont de sexe féminin ($p=0,009$), s'ils sont jeunes ($p<0,005$), si l'IMC est faible ($p= 0,006$), si le niveau de la pression artérielle pulsée est bas ($p=0,029$), ou s'il n'y a pas d'insuffisance rénale ($p=0,034$).

Conclusion : La surrénalectomie unilatérale pour HAP permet de guérir ou d'améliorer l'HTA des patients dans 86% des cas. Le sexe féminin, l'âge jeune, l'IMC bas, le niveau de pression artérielle pulsée bas en pré opératoire et l'absence d'insuffisance rénale sont des facteurs de bon pronostic concernant le devenir tensionnel des patients opérés pour un HAP.

Composition du Jury :

Président : Professeur Marie-Christine Vantigham

Assesseurs : Professeur Robert Caiazzo

Professeur Sébastien Aubert

Docteur Pascal Delsart

Docteur Claire Douillard (directrice de thèse)