

HYPERTENSIONS ENDOCRINES DE L'ADULTE

1. Rappel : l'hypertension et son bilan minimum

L'hypertension artérielle [HTA] est la situation où la pression artérielle [PA] est habituellement élevée. Elle est définie par une moyenne de PA, établie à partir de mesures cliniques répétées, atteignant ou dépassant 140/90 mmHg (systolique/diastolique). La Haute Autorité de Santé [HAS] autorise également son diagnostic sur une moyenne diurne de 135/85 mmHg ou plus obtenue en automesure ou en mesure ambulatoire.

Le bilan de l'HTA vise à vérifier sa permanence, condition *sine qua non* de la décision de traiter, à préciser par l'interrogatoire et l'examen de la situation vasculaire (prévention primaire ou secondaire ?), à reconnaître une hypertrophie ventriculaire gauche ou d'autres anomalies de l'ECG, et à dépister des éléments d'orientation vers une HTA secondaire. Les examens paracliniques minimum recommandés sont indiqués au Tableau 1.

Tableau 1. Bilan initial de l'HTA

Tests et procédures	Commentaires
Tests recommandés par l'HAS	Ces tests doivent être réalisés avant la prescription d'un traitement antihypertenseur
Mesure à jeun de :	
Potassium	Si possible sans garrot pour éviter une hémolyse et ne pas méconnaître une hypokaliémie
Créatinine	Le débit de filtration glomérulaire est estimé par les formules de Cockcroft ou du MDRD
Glucose	
Cholestérol total, HDL-cholestérol et triglycérides	Le LDL-cholestérol est calculé à partir de ces fractions lipidiques
Recherche par bandelette réactive d'hématurie et de protéinurie	A quantifier sur 24 h si le test est positif
Electrocardiogramme (12 dérivations)	

2. Politique de dépistage d'une HTA secondaire

2.1. Objectifs

Une minorité des HTA est le signe d'une maladie sous-jacente rénale, rénovasculaire ou surrénale, ou la conséquence de l'exposition à un agent presseur. La fréquence de ces HTA secondaires n'est connue qu'à partir de séries hospitalières. Ces séries sont biaisées par le fait qu'on adresse spécifiquement aux services spécialisés les patients chez lesquels on soupçonne une HTA secondaire : leur proportion est donc surestimée. La proportion des HTA secondaires dans ces séries est de 5 à 10%, dont la moitié est curable.

Le dépistage d'une HTA secondaire doit être systématique pour ne pas méconnaître une cause curable ou les précautions thérapeutiques associées à une HTA secondaire, et il doit être économe car ces HTA sont minoritaires. Pour concilier ces impératifs, le bilan de l'HTA passe par deux étapes: l'une systématique, l'enquête initiale, l'autre conditionnelle, la reprise d'enquête en cas de résistance au traitement.

2.2. Enquête initiale

L'enquête initiale, recommandée avant de traiter tout nouveau cas d'HTA, recherche les signes d'appel en faveur des principales causes d'HTA :

- L'interrogatoire porte sur les antécédents familiaux d'HTA (leur présence est en faveur d'une HTA essentielle) et l'ancienneté de l'HTA (une HTA secondaire est d'autant moins réversible qu'elle est plus ancienne); il recherche également des antécédents uro-néphrologiques ou l'exposition à un produit presseur, et des troubles vasomoteurs paroxystiques. Il s'attache aussi à rechercher des signes orientant vers une endocrinopathie (syndrome de Cushing, acromégalie).
- L'examen recherche un souffle paraombilical, un rein ou une masse abdominale palpable, des signes cutanés et musculaires ou une répartition facio-tronculaire des graisses orientant vers un hypercortisolisme, un syndrome dysmorphique évocateur d'acromégalie (voir chapitre hypophyse).
- Un bilan biologique systématique (kaliémie, créatininémie, examen des urines par bandelette réactive, voir Tableau 1) recherche une hypokaliémie ou une anomalie rénale.

S'il y a des signes d'appel suggérant une HTA secondaire, un complément d'enquête est orienté par ces signes: quantification de la protéinurie ou de l'hématurie éventuelles; imagerie non invasive si l'on perçoit un rein ou une masse palpable ou un souffle paraombilical; exploration hormonale en cas d'hypokaliémie, de troubles vasomoteurs paroxystiques ou d'arguments cliniques pour un syndrome de Cushing ou une acromégalie

2.3. Reprise d'enquête lors d'une résistance au traitement

Si l'HTA résiste au traitement ($PA \geq 140/90$ mmHg malgré trois antihypertenseurs dont un diurétique), l'enquête recherche toutes les causes d'HTA même en l'absence de signe d'appel: produit presseur, sténose de l'artère rénale, hyperaldostéronisme primaire [HAP], phéochromocytome [PH]. Cette reprise d'enquête est plus complexe que l'enquête initiale car elle est réalisée dans un contexte thérapeutique qui interfère avec les explorations.

2.4. HTA secondaires et HTA curables

Les HTA secondaires ont une cause déterminée, mais pas nécessairement curable. Les plus fréquentes sont en effet des néphropathies irréversibles: glomérulopathies, polykystose, autres néphropathies avec insuffisance rénale.

Les HTA potentiellement curables sont les formes d'HTA pour lesquelles existe un traitement spécifique qui peut guérir l'HTA, la guérison étant définie par une PA normale sans traitement. Une HTA potentiellement curable n'est pas nécessairement guérie par le traitement spécifique, soit du fait d'un échec de procédure, soit parce que l'HTA persiste

malgré le succès de la procédure. La probabilité de guérison est liée à l'âge, avec un taux d'échec croissant quand l'âge augmente.

Dans l'ensemble et pour 100 HTA, on estime qu'il y a 5 à 10 HTA secondaires, dont 2 à 3 sont potentiellement curables, et dont 1 ou 2 est effectivement guérie par l'intervention étiologique.

2.5. Principales causes d'HTA curable

Les HTA curables sont les HTA iatrogènes, les HTA associées aux sténoses de l'artère rénale (non décrites ici) ou à des anomalies surrénales, les autres causes curables étant exceptionnelles. Le Tableau 2 indique la hiérarchie des causes curables d'HTA endocrine.

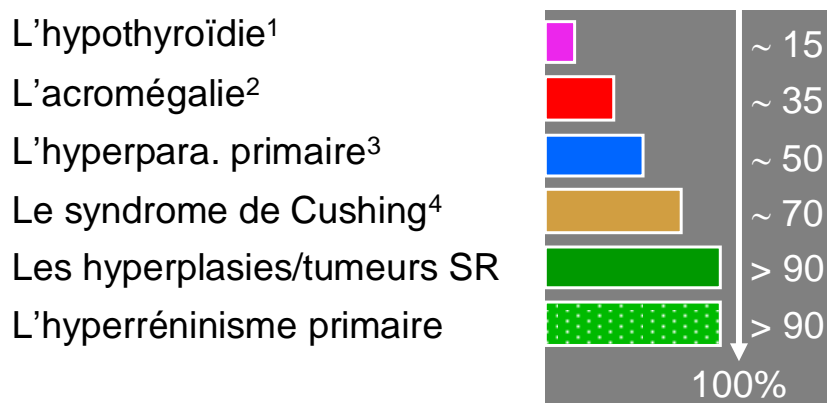
Tableau 2 : Hiérarchie des fréquences des causes curables d'HTA endocrine

Type	Sous-types
1 Hyperminéralocorticismes primaires	Hyperaldostéronisme primaire par hyperplasie idiopathique ou adénome de Conn Hyperminéralocorticismes familiaux Tumeurs à DOC
2 HTA endocrines hormonales	Contraception estroprogestative Corticostéroïdes Régliste
3 Tumeurs sécrétant des catécholamines	Phéochromocytomes Paragangliomes
4 Syndromes de Cushing	ACTH dépendant ou ACTH indépendant
5 Hyper-réninisme primaire	

La Figure 1 indique la prévalence de l'HTA dans diverses endocrinopathies.

Figure 1 : Prévalence de l'HTA dans diverses endocrinopathies

Prévalence estimée (%) de l'HTA dans:



3. Les hyperminéralocorticismes primaires

3.1. Pathogénie et définition

Trois stéroïdes se lient avec une forte affinité au récepteur minéralocorticoïde du tube contourné distal: l'aldostérone, le minéralocorticoïde physiologique, le cortisol et la désoxycorticostérone (DOC). Cette liaison induit la translocation du complexe hormone-récepteur dans le noyau. Le récepteur minéralocorticoïde ainsi activé stimule la transcription des gènes codant pour la Na/K-ATPase et le canal épithélial sodique amiloride-sensible, avec pour résultat une réabsorption de sodium et une perte de potassium. La rétention sodée induit une HTA et inhibe la sécrétion de rénine.

Les hyperminéralocorticismes primaires sont définis par la triade HTA, hypokaliémie et rénine basse. Leur très grande majorité sont des HAP.

L'adénome de Conn est la forme généralement curable d'HAP. C'est une tumeur bénigne ne dépassant pas 20 mm de diamètre et sécrétant exclusivement de l'aldostérone.

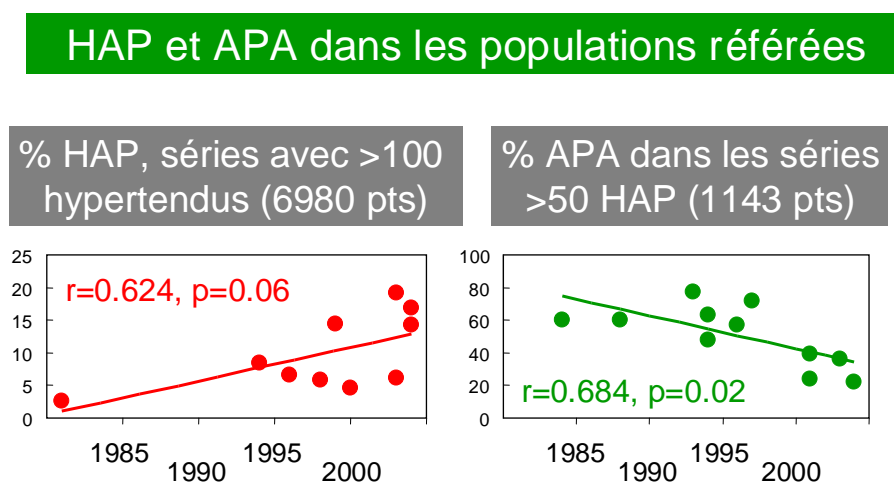
3.2. Présentation, prévalence et principaux types

Le dépistage de l'HAP lors du bilan initial repose sur la mesure de la kaliémie, recommandée chez tous les hypertendus (voir Tableau 1). Si la kaliémie à jeun et sans garrot est $<3,7$ mmol/l, il faut écarter une cause digestive (diarrhée, vomissements) où la kaliurèse serait basse (<40 mmol/j), ou une hypokaliémie iatrogène (prise de réglisse, d'alcalins, de diurétiques, de laxatifs) avant de commencer l'enquête hormonale.

L'HAP n'est associé à une hypokaliémie que dans la moitié des cas mais peut entraîner une HTA résistante. La résistance au traitement est le second motif de recherche d'un HAP.

On a rapporté récemment une augmentation de la prévalence des cas diagnostiqués d'HAP, liée à l'usage de tests plus sensibles de dépistage. Elle est associée à une réduction de la proportion d'adénomes de Conn (Figure 2).

Figure 2 : Evolution de la fréquence des HAP et adénomes produisant de l'aldostérone (APA)



La prévalence des HAP dans les services de référence est de 6% environ, dont environ la moitié sont des adénomes de Conn. Les différentes formes d'HAP sont désormais la cause la plus fréquente d'HTA secondaire, avant les HTA rénovasculaires.

Les autres hyperminéralocorticismes sont l'intoxication par la réglisse (voir Tableau 2 et 4.3), des cas très rares de tumeurs sécrétant de la DOC, et les hyperminéralocorticismes familiaux.

3.3. Les conditions de l'exploration

Le diagnostic d'HAP repose sur la mesure couplée de l'aldostérone et de la rénine. Or ces hormones sont influencées par leur cycle nyctéméral, les apports en électrolytes, la position, et, le cas échéant, par les traitements antihypertenseurs en cours. Les mesures sont faites entre 08 h et 10 heures, dans des conditions standardisées concernant :

- La position, typiquement après une heure en position couchée et/ou une heure en position debout
- Les apports en sodium. On vérifie que la natriurèse est dans la fourchette où ont été établies les valeurs de référence de rénine et d'aldostérone (habituellement 75 à 150 mmol/j). Il y a un échappement sodé dans l'HAP, qui fait qu'il n'y a pas d'œdème dans cette affection. La natriurèse reflète les apports sodés, de même que la kaliurèse reflète les apports potassiques. La consommation de sodium étant habituellement supérieure à celle de potassium, il n'y a pas d'inversion du rapport Na/K.
- Les apports en potassium. On vérifie que la kaliurèse est n'est pas basse (< 40 mmol/j) pour écarter une perte digestive de potassium. En cas d'hypokaliémie, on donne une substitution potassique (comprimés de chlorure de potassium) pour éviter une hyperexcitabilité cardiaque et faciliter le diagnostic : en effet une hypokaliémie importante peut inhiber partiellement la sécrétion d'aldostérone et rendre le tableau biologique moins parlant.
- Les mesures sont faites en principe sans traitement, mais l'HAP entraîne souvent une HTA sévère qui ne permet pas un sevrage thérapeutique. Il faut alors arrêter au moins 6 semaines la spironolactone et 15 jours les diurétiques, bêta-bloquants ou antagonistes du système rénine angiotensine, le traitement faisant appel si nécessaire aux antihypertenseurs centraux, aux alpha-bloquants ou aux antagonistes des canaux calciques.

3.4. Diagnostic positif de l'HAP

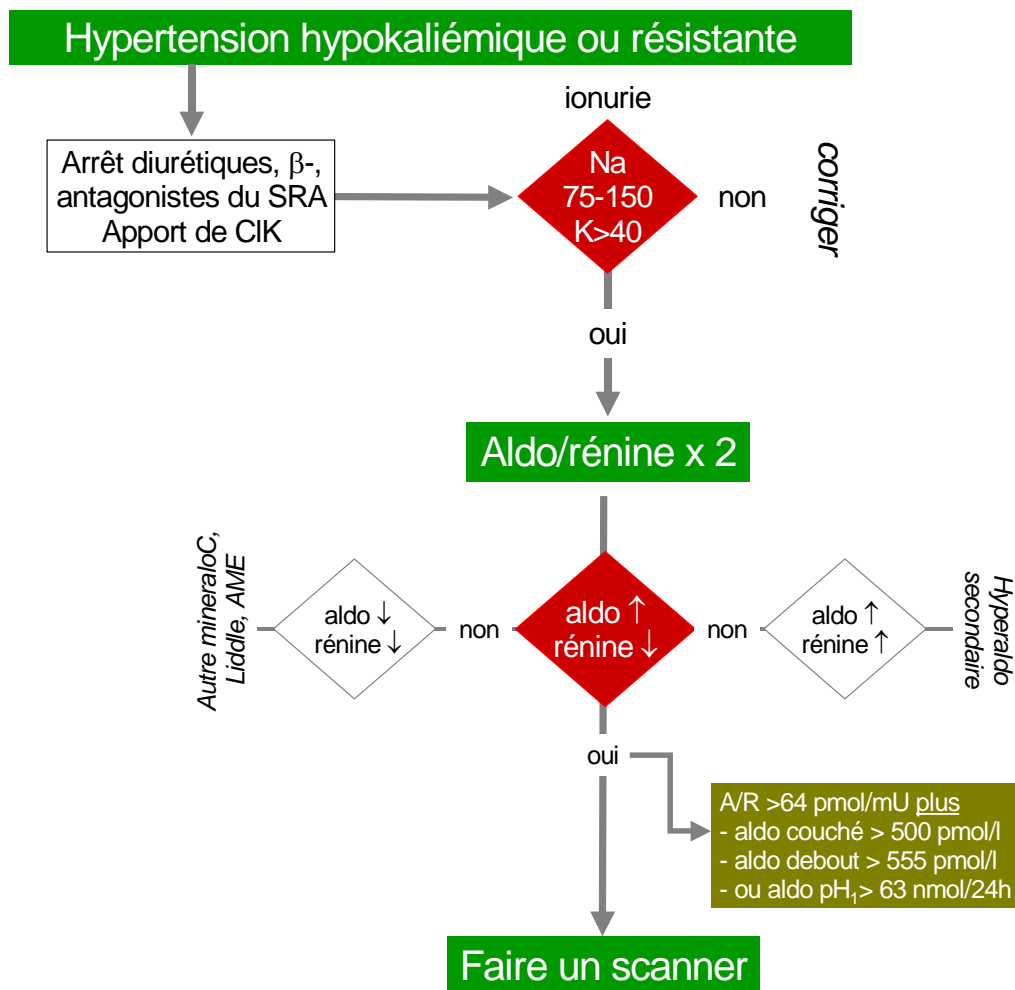
La signature biologique de l'HAP est une aldostérone plasmatique ou urinaire élevée en présence d'une rénine basse (activité rénine plasmatique ou concentration plasmatique de rénine active), avec élévation du rapport aldostérone sur rénine [RAR]. L'usage du RAR a l'intérêt de réduire l'influence de l'heure, de la position et des apports sodés car la rénine et l'aldostérone évoluent dans le même sens sous l'influence de ces paramètres. L'usage du RAR en dépistage est à l'origine de l'augmentation de la prévalence des cas diagnostiqués d'HAP.

Les seuils diagnostiques devraient être déterminés pour chaque laboratoire du fait de la diversité des méthodes de mesure de la rénine et de l'aldostérone. L'unité d'HTA de l'Hôpital Européen Georges Pompidou utilise les critères suivants : un RAR (aldostérone sur rénine active) >64 pmol/mU à deux reprises en position assise en prenant comme valeur minimale de

rénine 5 mU/l, plus une augmentation en valeur absolue de l'aldostérone : aldostérone plasmatique >555 pmol/l (200 pg/ml), ou aldostérone urinaire hydrolysable à pH1 >63 nmol/24h (23 µg/24h) (voir Figure 3).

On détermine au moins deux fois le RAR car la sécrétion d'aldostérone est pulsée, ce qui entraîne une variation à court terme de ce rapport.

Figure 3. Algorithme d'exploration des hyperminéralocorticismes primaires



3.5. Les tests dynamiques

Ils sont fort nombreux, mal standardisés, et cherchent à démontrer l'autonomie de la sécrétion d'aldostérone. Ils sont moins souvent préconisés que par le passé.

- Les tests de stimulation par l'orthostatisme prolongé (4 heures de marche) ou par le furosémide intraveineux recherchent en principe un défaut de stimulation s'il s'agit d'un adénome de Conn alors que la stimulation serait physiologique en cas d'hyperplasie idiopathique.
- Les tests de freination par la charge en sel orale ou intraveineuse, ou par l'administration de captopril ou d'un minéralocorticoïde exogène, recherchent au contraire une freination de la sécrétion d'aldostérone dans l'hyperplasie idiopathique, absente en principe dans l'adénome de Conn.

En fait il existe des adénomes de Conn « répondeurs » ou « non répondeurs » à la rénine (gardant ou non une dépendance au système rénine-angiotensine) et le bénéfice tensionnel de la chirurgie est similaire dans ces deux formes.

3.6. L'imagerie

La distinction entre adénome et hyperplasie idiopathique repose habituellement sur l'imagerie. Au cours d'un HAP confirmé, un nodule unilatéral de plus de 10 mm, ou de plus de 6 mm s'il est nettement individualisé et hypodense, est en faveur d'un adénome de Conn. Dans l'hyperplasie idiopathique, les surrénales peuvent être épaissies et irrégulières, ou encore d'apparence normale. Le scanner (coupes jointives de 3 mm en apnée) est la meilleure imagerie ; l'imagerie de résonance magnétique, qui a une moindre résolution, est réservée aux cas d'allergie à l'iode.

3.7. La preuve d'une sécrétion unilatérale d'aldostérone

Beaucoup d'équipes considèrent que la pierre de touche de la décision opératoire est la mise en évidence d'une hypersécrétion unilatérale d'aldostérone. En effet l'intervention doit retirer une hypersécrétion, et non un adénome qui pourrait être non sécrétant (les tumeurs non sécrétantes des surrénales sont fréquentes et peuvent être fortuitement associées à une hyperplasie idiopathique). La preuve d'une hypersécrétion unilatérale demande le cathétérisme simultané des veines surrénales pour mesurer l'aldostérone et le cortisol. La mesure doit être simultanée par deux cathéters car la sécrétion d'aldostérone est pulsée, variable à très court terme. On standardise la mesure de l'aldostérone par celle du cortisol pour tenir compte d'une éventuelle dilution de l'effluent surrénal. Le diagnostic d'opérabilité repose sur une asymétrie de sécrétion avec un rapport aldostérone sur cortisol 5 fois plus élevé du côté suspect que du côté sain.

Cet examen est invasif et seulement réalisé dans les centres spécialisés. Il est fréquemment omis en présence d'un HAP avec adénome au scanner, ce qui participe au taux d'échecs de la chirurgie. Il est particulièrement utile si le scanner est douteux, si le patient est jeune (moins de 55 ans) ou l'HTA résistante.

3.8. Décision thérapeutique

Si l'adénome de Conn est confirmé, on propose au patient la chirurgie coelioscopique en précisant qu'il s'agit d'une tumeur bénigne autorisant l'abstention chirurgicale et que l'HTA n'est pas toujours complètement réversible. La chirurgie guérit l'HTA dans un tiers des cas et en améliore le contrôle dans un autre tiers. La correction d'une éventuelle hypokaliémie, lorsque la chirurgie corrige l'HAP, est par contre plus constante. Les paramètres associés à un bon résultat tensionnel sont l'âge (moins de 50-55 ans), la durée de l'HTA (5 ans ou moins), une bonne réponse à la spironolactone en monothérapie (mais ce test thérapeutique n'est guère applicable aux HTA sévères ou résistantes), et la mise en évidence d'une hypersécrétion latéralisée d'aldostérone.

Les autres cas d'HAP, principalement les hyperplasies idiopathiques, relèvent d'un traitement médicamenteux continu. Ce traitement a deux objectifs : contrôler l'hypokaliémie si elle est présente, ce qui relève de diurétiques économiseurs de potassium (spironolactone, eplerenone,

amiloride); contrôler la PA, ce qui requiert souvent l'association de plusieurs antihypertenseurs. En cas d'HTA résistante, le mécanisme est volume-dépendant et peut justifier la combinaison de diurétiques thiazidiques et économiseurs de potassium à fortes doses.

3.9. Les hyperminéralocorticismes familiaux

Dans les cas de révélation précoce avec des antécédents familiaux d'HTA, il faut penser à la possibilité d'un hyperminéralocorticisme familial. Il peut être lié

- à l'aldostérone, dans l'HAP familial de type 1, sensible à la dexaméthasone, dont le diagnostic repose sur la recherche du gène chimérique caractéristique de cette affection, et dans l'HAP familial de type 2, dont la génomique est actuellement inconnue
- à la DOC, dans le cadre de blocs enzymatiques en 11 β - et 17 α -hydroxylases ; ces blocs décrits chez l'enfant sont très rares
- au cortisol, qui est présent dans le sang à des concentrations 100 à 1000 fois supérieures à celles de l'aldostérone. Normalement la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 convertit le cortisol en cortisone au voisinage du récepteur minéralocorticoïde, et la cortisone ne se lie pas au récepteur (voir aussi 4.3). Une mutation inactivant le gène de cette enzyme permet au cortisol de stimuler le récepteur minéralocorticoïde.

Dans ces deux derniers cas d'hyperminéralocorticisme sans HAP, la rénine et l'aldostérone sont toutes deux effondrées (voir Figure 3).

4. HTA endocrines iatrogènes

Certaines substances ont un effet presseur direct, d'autres réduisent l'efficacité des antihypertenseurs et peuvent induire une résistance au traitement. Leur recherche doit être systématique. Le diagnostic et le traitement d'une HTA iatrogène reposent sur l'arrêt de l'exposition à l'agent presseur quand il est possible. Le facteur le plus fréquemment en cause est l'alcool. Sont décrits ici les stéroïdes et les produits mimétiques ou apparentés

4.1. La contraception estroprogestative

Les estrogènes de synthèse stimulent la synthèse hépatique d'angiotensinogène et par ce biais le système rénine angiotensine. Ce mode de contraception induit une élévation de la PA faible mais détectable, qui reste généralement dans les limites normales. La surveillance de la PA doit être systématique lors d'une contraception estroprogestative.

Certaines patientes développent une HTA, en particulier celles qui ont un surpoids ou des antécédents familiaux d'HTA. En revanche, les antécédents de prééclampsie ou d'HTA de la grossesse ne sont pas de facteurs le développement d'une HTA sous pilule. Il est probable que l'association d'anomalies rénales augmente la susceptibilité à une HTA. Ainsi, il est possible de détecter une fibrodysplasie des artères rénales ou une hypoplasie rénale segmentaire chez les patientes développant une HTA sévère sous traitement estroprogestatif. Le traitement hormonal substitutif, qui utilise l'estrogène naturel (17 β -estradiol) n'entraîne pas d'HTA.

4.2. Les corticostéroïdes

Les corticostéroïdes induisent une élévation de la PA par la stimulation du récepteur minéralocorticoïde, la potentialisation des effets des catécholamines et l'inhibition de la fonction endothéliale. Ils peuvent provoquer une HTA à tendance hypokaliémique. La mesure de la PA fait partie du suivi systématique de patients traités par ces agents.

4.3. La réglisse

Certaines confiseries et le pastis sans alcool contiennent de la réglisse, dont une consommation importante peut élever la PA. Ce produit inhibe la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 qui convertit le cortisol en cortisone. Normalement, cette enzyme protège le récepteur minéralocorticoïde, sensible au cortisol mais pas à la cortisone. En cas de consommation de réglisse ou d'un déficit enzymatique génétique (le syndrome d'excès apparent minéralocorticoïde, voir 3.9), le cortisol stimule le récepteur minéralocorticoïde et induit une HTA avec hypokaliémie, rénine et aldostérone basses.

5. Phéochromocytomes et paragangliomes fonctionnels

5.1. Pathogénie et définition

Ces tumeurs synthétisent des catécholamines de façon plus ou moins continue. L'adrénaline et la noradrénaline sont pour l'essentiel converties en métanéphrines inactives au sein de la tumeur. Seule la fraction non convertie exerce un effet cardiovasculaire : elle élève la PA par la stimulation des récepteurs vasculaires α -adrénergiques et par la stimulation du système rénine angiotensine ; elle accélère le cœur par l'effet cardiaque β -adrénergique.

Les PH proprement dits dérivent de la médullosurrénale ; les tumeurs sécrétantes qui dérivent d'autres ganglions sympathiques sont appelés paragangliomes fonctionnels. Il existe aussi des paragangliomes non fonctionnels qui n'élèvent pas la PA.

5.2. Présentation et prévalence

L'expression la plus fréquente de ces tumeurs est l'HTA, particulière par sa variabilité, la tendance à l'hypotension orthostatique et l'association d'une hyperglycémie. Le PH est spontanément mortel du fait de poussées hypertensives, de troubles du rythme et de l'évolution de la tumeur : 1 cas sur 10 est malin d'emblée et 2 cas bénins sur 10 récidivent dans les 10 ans.

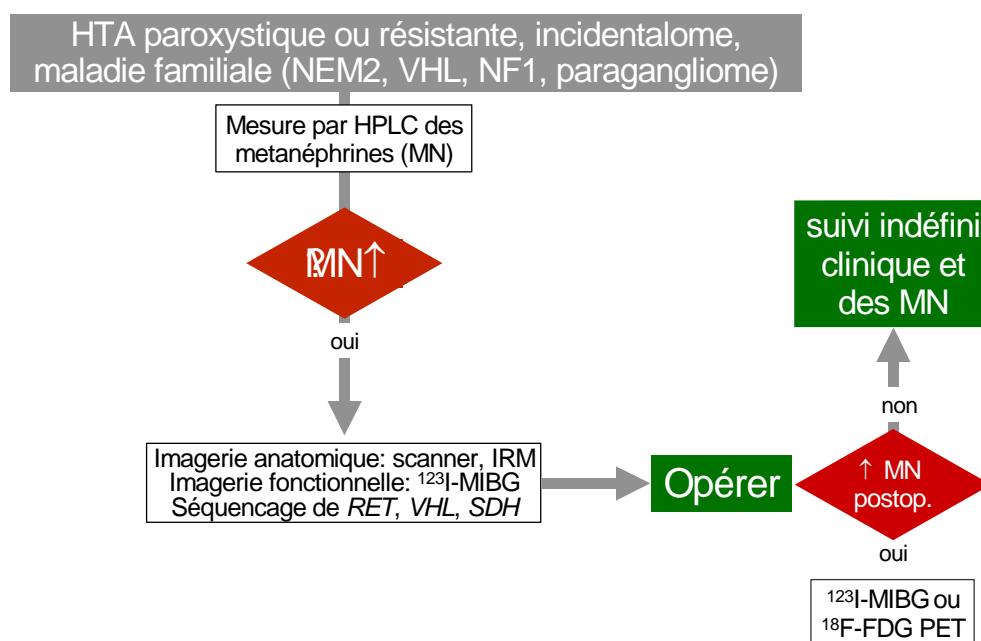
Le dépistage s'adresse aux hypertendus qui rapportent des céphalées, des sueurs et des palpitations et à ceux dont l'HTA est paroxystique ou associée à un diabète sans surpoids. Il s'adresse également aux patients ayant un syndrome familial prédisposant au PH : la NF1, la maladie de von Hippel Lindau [VHL], la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 [NEM2], et les syndromes PH-paragangliomes familiaux, de connaissance récente. L'une de ces quatre maladies est présente dans 30% de l'ensemble des PH, et dans 15% environ des cas de PH apparemment sporadiques. Enfin la recherche d'un PH fait partie de l'enquête étiologique des « incidentalomes » (tumeurs surrénales de découverte fortuite).

C'est une cause rare d'HTA (de l'ordre de 1 sur 1000 hypertendus).

5.3. Diagnostic positif

Il repose sur la mesure des métanéphrines plasmatiques ou urinaires (Figure 4). On peut utiliser le rapport métanéphrines urinaires totales sur créatinine avec un seuil diagnostique de $0,354 \mu\text{mol}/\text{mmol}$. Les catécholamines sont produites de façon intermittente par le PH et le stress les élève de façon non spécifique, si bien que la mesure des catécholamines a une médiocre valeur diagnostique. Elle a en revanche une valeur pronostique : une faible proportion d'adrénaline, témoin d'une faible maturité sécrétoire, est associée à un haut risque de récurrence.

Figure 4 : Algorithme pour l'exploration et la surveillance des PH et paragangliomes



5.4. Imagerie

Elle précise le nombre, le siège et les rapports de la ou des tumeurs, et détecte d'éventuelles métastases. Les PH de l'adulte sont uniques dans la majorité des cas et le diamètre moyen de la tumeur est de 5 cm. Ils sont donc faciles à localiser par échographie, scanner ou IRM. Les vrais problèmes sont de ne pas méconnaître une tumeur extrasurrénale, c'est-à-dire un paragangliome, ou des tumeurs multiples, et de diagnostiquer les PH malins sur la présence de métastases.

Dans l'ordre décroissant de fréquence, les paragangliomes sécrétants siègent dans l'organe de Zuckerkandl, la vessie, les hiles rénaux, le médiastin postérieur, le péricarde et le cou. Ces tumeurs ectopiques diffèrent des PH par un risque supérieur d'évolution maligne. Un paragangliome non sécrétant peut être associé à un PH ou à un paragangliome sécrétant.

L'imagerie anatomique est systématiquement complétée par une scintigraphie utilisant un traceur spécifique, la MIBG, pour détecter des tumeurs ectopiques ou multiples ou des métastases (voir Figure 4). Les paragangliomes non fonctionnels ne fixent habituellement pas ce traceur.

5.5. L'enquête génétique

Même en l'absence d'antécédent familial, il faut dépister une maladie génétique associée : recherche de taches café au lait ou de neurofibromes (NF1), examen ophtalmologique à la recherche de nodules de Lisch (NF1) ou d'hémangioblastomes (VHL). Le diagnostic de NF1 reste fondé sur la clinique car le phénotype de cette maladie est caractéristique chez l'adulte. On recommande désormais un dépistage des autres maladies par un test génétique : recherche de mutation des gènes *RET* ou *VHL* pour détecter une NEM2 ou un VHL, et des gènes de la famille *SDH* pour détecter les paragangliomes familiaux. Ce dépistage a une portée diagnostique pour le patient et sa famille, importe à la sécurité opératoire (présence possible d'hémangioblastome cérébelleux dans le VHL), et a une valeur pronostique: les récurrences sont 16 fois plus fréquentes dans les cas familiaux que dans les cas sporadiques.

5.6. Traitement et surveillance postopératoire

Le traitement chirurgical est toujours indiqué du fait du risque évolutif, même si la réversion de l'HTA est inconstante, notamment quand l'âge augmente. La chirurgie demande une bonne préparation et une équipe d'anesthésistes et de chirurgiens expérimentés, ce qui justifie une centralisation de la prise en charge des PH.

Le risque de récurrence et la nécessité d'une surveillance à long terme doivent être expliqués au patient. Cette surveillance est annuelle, clinique (symptômes, PA) et biologique (mesure de la glycémie et des métanéphrines), l'imagerie intervenant si la biologie est positive.

6. Le syndrome de Cushing

Le terme syndrome de Cushing regroupe toutes les situations conduisant à une hypersécrétion de cortisol (hypercortisolisme, ou hypercorticisme) endogène. Le syndrome de Cushing est rarement révélé par une HTA. Celle-ci est présente dans la majorité des Cushing mais apparaît dans les formes classiques d'hypercortisolisme secondaire dans le contexte de la dysmorphie et des troubles métaboliques, gonadiques et ostéo-musculaire de ce syndrome.

6.1. Les manifestations cliniques du syndrome de Cushing

Le syndrome de Cushing sera donc recherché dans l'exploration d'une HTA lorsque les données cliniques apportent des arguments supplémentaires pour ce diagnostic. Les principales manifestations cliniques sont résumées sur le tableau 3. L'existence d'une prise de poids et d'une répartition facio-tronculaire de la masse grasse, d'une érythrose faciale et de signes d'hyper-catabolisme cutané, osseux ou musculaire (vergetures larges et pourpres, ostéoporose, amyotrophie...) sont évocateurs. Les troubles des règles sont fréquents ainsi que

l'hypogonadisme. Les troubles thymiques et l'asthénie peuvent aussi être présents. Les troubles de la tolérance glucidique et le diabète sont associés à l'hypercorticisme. L'hypokaliémie par fuite urinaire du potassium peut aussi être secondaire à l'hypersecretion de cortisol, indépendamment d'un hyperaldostérone. Il est donc finalement fréquent de se trouver chez un sujet diabétique et hypertendu avec des arguments souvent peu spécifiques mais malgré tout évocateur d'hypercorticisme (érythrose faciale, prise de poids avec tendance à une répartition facio-tronculaire de la masse grasse....).

Tableau 3 : Manifestations cliniques du syndrome de Cushing

Prévalence des principales caractéristiques cliniques de 211 patients explorés pour suspicion de syndrome de Cushing, pour qui le diagnostic fut finalement confirmé ou non (d'après Bertagna, et al, 1995).

	Cushing confirmé	Cushing non confirmé	p
Obésité facio-tronculaire	0.90	0.03	<0,05
Obésité diffuse	0.03	0.62	<0,05
Ostéoporose	0.64	0.03	<0,05
Faiblesse musculaire	0.65	0.07	<0,05
Ecchymoses	0.53	0.06	<0,05
Kaliémie<3.6 mmol/l	0.25	0.04	<0,05
Hyperleucocytose	0.58	0.30	<0,05
Acné	0.52	0.24	<0,05
Vergetures pourpres	0.46	0.22	<0,05
PA diastolique > 105 mmHg	0.39	0.17	<0,05
Œdèmes	0.38	0.17	<0,05
Hirsutisme	0.50	0.29	<0,05
Intolérance au glucose	0.88	0.77	NS
Troubles des règles	0.72	0.51	NS

6.2. Etiologies du syndrome de Cushing

L'hypercorticisme peut être d'origine primitivement surrénale (syndrome de Cushing ACTH-indépendant) ou secondaire à une hypersecretion chronique d'ACTH (syndrome de Cushing ACTH-dépendant). La cause la plus fréquente est la maladie de Cushing qui correspond à une hypersecretion d'ACTH d'origine hypophysaire, le plus souvent par un micro-adénome corticotrope. La maladie de Cushing représente la cause de plus des deux tiers des syndromes de Cushing et est plus fréquente chez la femme (sexe ratio 2.8). La sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur non hypophysaire est plus rare (7 à 15% des cas de syndrome de Cushing). Il peut s'agir de tumeurs neuroendocrines différenciées bronchiques (carcinoïde, parfois difficile à localiser du fait de sa petite taille), de cancers pulmonaires à petite cellules, de tumeurs du pancréas endocrine, de tumeurs thymiques, de phéochromocytomes, de cancers médullaires de la thyroïde... Les tumeurs corticosurrénales représentent 20 à 25% des syndromes de Cushing et peuvent être bénignes (adénomes) ou malignes (corticosurrénales). L'adénome sécrétant de la surrénale est responsable en règle de l'hypersecretion d'un type unique de stéroïde : soit aldostérone (adénome de Conn entraînant l'HAP décrit plus haut), soit de cortisol (adénome responsable d'un syndrome de Cushing ACTH-indépendant). Le corticosurrénales est souvent pluri-sécrétant : cortisol, androgènes

et minéralocorticoïdes et/ou précurseurs des stéroïdes. La présentation clinique du syndrome de Cushing pourra être influencée par l'étiologie et le type de sécrétion.

6.3. Les explorations hormonales du diagnostic positif du syndrome de Cushing

Les explorations biologiques sont une étape importante du diagnostic de syndrome de Cushing. Si dans des situations d'hypercortisolisme franc la confirmation de la suspicion diagnostique est souvent facile, il est parfois plus délicat d'affirmer l'hypercortisolisme dans des formes mineures ou débutantes. Le problème du diagnostic différentiel avec un hypercortisolisme modéré « fonctionnel » dans le cadre d'un « pseudo syndrome de Cushing » (dépression surtout, éthyliste, ou plus rarement anorexie...) peut alors se poser.

Explorations de base

Elles peuvent recourir à la mesure de la cortisolémie, de la cortisolurie et dans certains cas du cortisol salivaire. La mesure de la cortisolémie évalue le cortisol total, c'est à dire la fraction libre et la fraction liée (principalement à la Corticosteroid Binding Globulin ou CBG). Le sujet normal présente un rythme nyctéméral bien connu de la cortisolémie qui est maximale le matin vers 08 h et minimale entre 24 h et 04 h du matin. La caractéristique de l'hypercortisolisme est plus une abolition de ce rythme qu'une élévation absolue de la cortisolémie. L'étude de la cortisolémie est donc surtout utile dans le cadre de prélèvements nocturnes difficilement réalisables en ambulatoire. Le cortisol salivaire a par contre dans cette situation l'avantage d'être facilement réalisable et d'offrir une grande sensibilité diagnostique. Le cortisol salivaire est un indicateur du cortisol libre plasmatique et son résultat est donc indépendant des taux de CBG. Il est utile dans le cas d'une élévation des taux de CBG (par exemple sous oestro-progestatifs) où la cortisolémie serait élevée même en l'absence d'augmentation du cortisol libre. La mesure de la cortisolurie sur 24h est l'intégration des taux de cortisol libre circulant. Sous réserve d'un recueil urinaire sur 24h correct (à bien expliquer au patient, et à vérifier par la mesure simultanée de la créatininurie) la cortisolurie a une grande sensibilité (94 à 100%) pour le diagnostic d'hypercortisolisme. Même si les études sont en faveur d'une bonne spécificité il faut se méfier des élévations modestes de la cortisolurie qui peuvent s'observer dans le cadre du pseudo-syndrome de Cushing ou lors d'un recueil incorrect des urines. A l'inverse le diagnostic de syndrome de Cushing est en général certain lorsque la cortisolurie sur 24h est régulièrement supérieure à trois fois la limite de la normale.

Explorations dynamiques

Le principe des différents tests de freinage à la dexaméthasone (DXM) est basé sur le rétrocontrôle négatif exercé physiologiquement par le cortisol sur l'axe corticotrope au niveau hypothalamo-hypophysaire. Deux tests de freinage sont classiquement utilisables pour le diagnostic positif d'hypercortisolisme : 1) le freinage minute (1 mg de dexaméthasone -DXM- à minuit, prélèvement de la cortisolémie à 8 heures le matin), 2) le freinage faible mis au point par Liddle il y a plus de 40 ans (2 mg de DXM par jour pendant 48 heures, recueil de la cortisolurie sur 24h le deuxième jour). Le test de freinage minute a l'avantage de la simplicité et peut se réaliser en première intention en ambulatoire. Il manque cependant de spécificité et peut donner un faux positif chez les patients présentant une augmentation de la CBG (par exemple sous estrogènes) ou traités par inducteur enzymatiques augmentant le catabolisme de

la DXM. Suivant les laboratoires et les centres le seuil de 18 à 40 ng/ml est utilisé pour son interprétation (un sujet sans hypercorticisme présentant après freinage une cortisolémie inférieure au seuil). Le test de freinage faible est plus lourd de réalisation mais a l'avantage d'être basé sur la mesure du cortisol libre et aurait ainsi une plus grande spécificité, le faisant très classiquement considérer comme un test de confirmation d'un freinage minute positif.

6.4. Les explorations du diagnostic étiologique d'un syndrome de Cushing

Une fois le diagnostic d'hypercortisolisme formellement établi la première étape du diagnostic étiologique vise à préciser son caractère ACTH-indépendant (tumeur de la surrénale) ou au contraire ACTH-dépendant (maladie de Cushing ou sécrétion ectopique d'ACTH). Cette étape repose sur le dosage d'ACTH plasmatique qui pour être fiable doit être fait selon des conditions rigoureuses dans un laboratoire d'hormonologie. L'ACTH d'un sujet normal varie en règle entre 20 et 80 pg/ml. Un taux d'ACTH supérieur à 15 pg/ml est inadapté à l'excès de cortisol et affirme le caractère ACTH-dépendant du syndrome de Cushing. Un taux inférieur à 5 pg/ml par IRMA affirme le caractère ACTH-indépendant. Un taux entre 5 et 15 pg/ml se rencontre parfois, nécessite des explorations plus spécialisées voir des tests dynamiques (test au CRH en particulier).

L'exploration d'un syndrome de Cushing ACTH-indépendant repose sur le scanner des surrénales permettant alors de visualiser la tumeur (adénome ou cancer).

Le syndrome de Cushing ACTH-dépendant nécessite de recourir à des explorations biologiques plus spécialisées (principalement test fort à la DXM et test au CRH). En fonction des situations, les examens d'imageries seront centrés sur l'hypophyse (IRM) ou à la recherche d'une tumeur ectopique (TDM thoracique et/ou abdominal le plus souvent dans un premier temps). Les cas difficiles (explorations biologiques discordantes, imagerie peu ou non significative) seront explorés par dosage d'ACTH lors d'un cathétérisme des sinus pétreux en centre spécialisé.

7. Causes rares d'HTA endocrine

Les tumeurs à rénine, entraînant un d'un hyper-réninisme primaire, sont développées à partir de l'appareil juxtaglomérulaire et sécrètent de la prorénine et de la rénine active. L'orientation est donnée par une hypokaliémie témoignant d'un hyperaldostéronisme secondaire (rénine et aldostérone élevées). Ce tableau oriente vers une ischémie rénale mais l'artériographie ne montre pas de sténose artérielle ou d'infarctus rénal. Il est rare que l'artériographie opacifie la tumeur qui est petite, corticale, souvent vascularisée par le cercle exoréal. Le diagnostic d'imagerie repose sur le scanner montrant une image tissulaire, hypodense, voisine de la corticale. L'HTA est réversible par la chirurgie s'il ne s'agit pas d'une sécrétion paranéoplasique.

L'HTA est fréquente dans l'acromégalie et peut être améliorée par la correction de l'hypersécrétion d'hormone de croissance

On trouve souvent une HTA dans la dysthyroïdie et l'hyperparathyroïdie mais le traitement de ces affections ne guérit pas l'HTA, si bien que l'association ne paraît pas causale.

Cas Clinique – Item 130

Hypertension artérielle de l'adulte

Un homme de 46 ans, juriste, est traité depuis 1989 pour une hypertension artérielle, en apparence essentielle. Plusieurs des membres de sa famille paternelle et maternelle sont hypertendus.

Longtemps un bon contrôle tensionnel a été constaté avec l'association d'aténolol (TENORMINE[®]) et d'amlopidine (AMLOR[®]). Progressivement depuis 1996, parallèlement à un surcroît de charges professionnelles, un échappement à la bithérapie est observé, conduisant à l'adjonction d'indapamide (FLUDEX[®]) supplémenté par un apport potassé.

En 2004, sous TENORMINE[®], 1 cp matin et soir, AMLOR[®] 5 mg par matin et soir, FLUDEX[®] 1 cp par jour, les chiffres tensionnels sont de 178/112 mm de Hg, non modifiés par l'orthostatisme. Le pouls est de 68 par minute.

Le monitoring ambulatoire de la pression artérielle caractérise une hypertension artérielle diastolique diurne, une hypertension artérielle systolique diurne et nocturne, sans augmentation de la fréquence cardiaque, ce qui est attribué à un blocage adrénergique satisfaisant. L'électrocardiogramme est normal. A l'échocardiographie est constatée une hypertrophie discrète du septum interventriculaire de la paroi postérieure, et une altération de la fonction diastolique ventriculaire gauche. Au fond d'œil on signale l'aspect cuivré des artères, un signe du croisement.

Le patient se plaint de quelques céphalées frontales, récemment d'acouphènes. Il signale aussi une tendance à la constipation, des crampes, souligne son état de fatigue physique. Le poids est de 98 kg pour une taille de 185 cm. Le morphotype est hyperandroïde. La musculature est bien développée. La trophicité cutanée est bonne. Il n'est pas constaté d'œdème.

Voici les résultats des évaluations effectuées deux mois après l'arrêt du FLUDEX[®], 2 semaines après l'arrêt de la TENORMINE[®], sous AMLOR[®] 5 mg matin et soir :

- VS : 5 mm à la première heure,
- l'hémogramme est normal,
- glycémie à jeun : 1,12 g/l,
- créatinine : 9 mg/l,
- Na : 143 meq/l – K : 3,2 meq/l – Cl : 104 meq/l,
- cholestérol total : 2,30 g/l,
- cholestérol HDL : 0,50 g/l,
- triglycérides : 1,80 g/l,
- créatinine : 10,3 mg/l, avec une clairance calculée à 118 ml/mn,
- absence de protéinurie,
- pas d'augmentation de l'élimination des catécholamines et des métoxydérivés dans la diurèse des 24 h
- cortisol libre urinaire : 67 microg/24 h (valeurs usuelles = 20-90)

- mesures de l'activité rénine plasmatique et de l'aldostérone

	Activité rénine plasmatique ng/ml/h d'angiotensine 1	Aldostérone plasmatique pg/ml
Position couchée	0,15 (valeurs usuelles 0,5 à 3)	183 valeurs usuelles 15 à 150
Position debout	0,37 (valeurs usuelles 0,8 à 5)	411 (valeurs usuelles 50 à 300)

- cycles du cortisol, de l'ACTH et de l'aldostérone

	8 h	12 h	16 h	24 h
Cortisol µg/100 ml	13,6	9,7	8,1	4
ACTH (ng/ml)	24	18	12	6
Aldostérone (ng/ml)	470	480	210	192

L'exploration tomodensitométrique abdominale signale la présence d'un petit kyste du pôle inférieur du rein droit. Les 2 surrénales sont bien visibles. La présence d'un nodule de 19 mm de diamètre déformant la branche externe de la surrénale gauche est signalée.

On est conduit à suspecter un adénome de Conn.

1. Comment qualifier l'état tensionnel du patient ?

réponse : - Hypertension artérielle permanente
systolo-diastolique
compliquée
réfractaire (à une trithérapie dont un diurétique)
en apparence secondaire

2. Comment se situe son retentissement viscéral ?

réponse :

- Rétinopathie hypertensive (stade II)
- Cardiopathie hypertensive avec retentissement ventriculaire gauche
- Pas d'altération fonctionnelle rénale ou cérébrale

3. Quels éléments cliniques, métaboliques et hormonaux sont suggestifs de l'hyperaldostéronisme ?

réponses :

- Clinique
 - . HTA
 - . asthénie
 - . crampes
 - . constipation
 - . absence d'œdème
- Métabolique
 - . hypokaliémie
- Hormonal
 - . valeurs élevées de l'aldostéronémie

4. Pour quelles raisons peut-on formellement exclure une situation d'hyperaldostéronisme secondaire, et de pseudohyperaldostéronisme ?

réponses

- l'activité rénine plasmatique serait élevée dans les hyperaldostéronismes secondaires, et non diminuée comme dans le cas présent
- la sécrétion de l'aldostérone serait basse dans les pseudohyperaldostéronismes, et non pas augmentée comme dans le cas présent

5. Les explorations réalisées sont-elles suffisantes pour authentifier l'adénome de Conn ? Dans le cas contraire, quelle exploration envisager pour en obtenir la certitude ?

Réponses :

- Eventuellement une scintigraphie surrenalienne à l'iodocholestérol sous freinage par la dexaméthasone
- D'emblée, ou en cas de discordance de cet examen avec la morphologie surrenalienne, cathétérisme pour dosage de l'aldostérone dans l'effluent veineux surrealien

6. Si on retient l'orientation diagnostique en faveur de l'adénome de Conn, comment

envisager la prise en charge thérapeutique du patient ?

réponses :

- Exérèse de la surrenale gauche sous coelochirurgie
- Après préparation médicamenteuse par un anti-aldostérone pour améliorer l'état tensionnel et kaliémique
Ex : SPIRONOLACTONE 75 à 200 mg/l à adapter en fonction de l'évolution tensionnelle et de la kaliémie, en connaissant les effets indésirables : troubles de la sexualité, gynécomastie
- Maintenir une alimentation saine et équilibrée, pauvre en sucre, en sucreries, en huile et en graisses d'origine animale et cuites, une activité physique régulière

Coordinateur ITEM 130

Pr Françoise BORSON-CHAZOT

Adresse(s) de messagerie :

francoise.borson-chazot@chu-lyon.fr

Pr Françoise BORSON-CHAZOT

Clinicien - Hospitalo-universitaire

Admission 1993
Membre SFE GTE



francoise.borson-chazot@chu-lyon.fr

Adresse :

Fédération d'Endocrinologie
Hôpital Neuro-cardiologique
59 Boulevard Pinel Bât. HPGO - aile A1
FR-69677 BRON CEDEX France

Tél: 33 (0)4 72 11 93 19

Fax: 33 (0)4 72 11 93 07