

Hypoaldostéronisme après surrénalectomie unilatérale pour hyperaldostéronisme primaire : étude rétrospective chez 28 patients

Marie Mikolajczyk-Alcami

▶ **To cite this version:**

Marie Mikolajczyk-Alcami. Hypoaldostéronisme après surrénalectomie unilatérale pour hyperaldostéronisme primaire : étude rétrospective chez 28 patients. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03426425

HAL Id: dumas-03426425

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03426425

Submitted on 12 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE 2021

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme D'Etat

Par

MIKOLAJCZYK-ALCAMI Marie

Née le 22 Juillet 1991 à Meulan (78)

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 27 octobre 2021

Hypoaldostéronisme après surrénalectomie unilatérale pour hyperaldostéronisme primaire : étude rétrospective chez 28 patients

PRESIDENT DE JURY :	Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE
DIRECTEUR DE THESE :	Monsieur le Docteur Antoine-Guy LOPEZ
MEMBRES DU JURY :	Monsieur le Professeur Dominique GUERROT
	Monsieur le Professeur Gaëtan PREVOST
	Madame le Docteur Erika CORNU

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESSEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle **APTER**	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc **BASTE**	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mme Sophie **CANDON**	HCN	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition

Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CHB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CHB	Radiothérapie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER** *(surnombre)*	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mme Julie **GUEUDRY**	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude **HOUDAYER**	HCN	Génétique
Mr Fabrice **JARDIN**	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques

Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HCN	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET** *(détachement)*	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN** *(détachement)*	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian **SCHWARZ**	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive

Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Hervé **TILLY** *(surnombre)*	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HC	Rhumatologie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure **WELTER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate **ACHAMRAH**	HCN	Nutrition
Mme Elodie **ALESSANDRI-GRADT**	HCN	Virologie
Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel **BESNIER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney **GILARD**	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent **MARGUET**	HCN	Histologie
Mme Chloé **MELCHIOR**	HCN	Gastroentérologie

M. Sébastien **MIRANDA**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas **MOUREZ** *(détachement)*	HCN	Virologie
Mr Gaël **NICOLAS**	UFR	Génétique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
M. Abdellah **TEBANI**	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr Julien **WILS**	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**	UFR	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine **SAULNIER**	UFR	Biologie

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy **BELLIEN** (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Thomas **CASTANHEIRO MATIAS**	Chimie Organique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie

Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Chervin **HASSEL**	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline **LECOINTRE**	Physiologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy **RAZAKANDRAINIBÉ**	Parasitologie
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mme Caroline **BERTOUX**	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice **MOISAN**	Virologie
M. Henri **GONDÉ**	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina **GUAOUA-ELJADDI**	Informatique
Mme Clémence **MEAUSOONE**	Toxicologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI**	Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON**	UFR	Médecine Générale
Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN**	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie **PEZZINO**	Orthophonie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var **TAN**	Immunologie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien **VALET**

HCN - Hôpital Charles Nicolle	*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*
CB - Centre Henri Becquerel	*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation	*SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Liste des abréviations

ACTH : Hormone corticotrope

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

Akt : Protéine kinase B

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

APA : Aldosterone producing adenoma

APCC : Aldosterone producing cell clusters

APDH : Aldosterone producing diffuse hyperplasia

APM : Aldosterone producing micronodule

APN : Aldosterone producing nodule

ARA2 : Antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2

ARMC5 : Armadillo repeat containing 5

ARP : Activité rénine plasmatique

ATF1 : Activating transcription factor 1

ATP : Adénosine triphosphate

ATP1A1 : ATPase Na^+/K^+-transporting subunit α1

ATP2B3 : ATPase plasma membrane Ca^{2+}-transporting 3

AVC : Accident vasculaire cérébral

β-HSD : β-Hydroxystéroïde déshydrogénase

^{11}C : Carbonne 11

CACNA : Calcium voltage-gated channel subunit α

CaMK : Protéine kinase Ca^{2+}-calmoduline dépendante

CGRP : Calcitonin gene-related peptide

CLCN2 : Chloride voltage-gated channel 2

COX 2 : Cyclooxygénase 2

CREB : c-AMP Response element-binding protein

CTNNB1 : Catenin β-1

CYP11A : Cytochrome P450, family 11, subfamily A

CYP11B1 : Cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 1

CYP11B2 : Cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 2

CYP21A2 : Cytochrome P450, family 21, subfamily A, polypeptide 2

DAG : Diacylglycérol

DOC : 11-Désoxy-corticostérone

ECG : Electrocardiogramme

ENaC : Canal épithélial sodique

ERK : Extracellular signal regulated kinase

ET : Endothéline

FH1 : Hyperaldostéronisme familial de type 1

FH2 : Hyperaldostéronisme familial de type 2

FH3 : Hyperaldostéronisme familial de type 3

FH4 : Hyperaldostéronisme familial de type 4

GABA : Gamma-aminobutyric acid

GIP: Gastric inhibitory peptide

GIRK4: G protein-activated inward rectifier potassium channel 4

GnRH : Gonadotropin releasing hormone

HAP : Hyperaldostéronisme primaire

hCG : Human chorionic gonadotropin

HDL : High density lipoprotein

HRE : Hormone response element

5-HT : 5-Hydroxytryptamine

HTA : Hypertension artérielle

^{131}I : Iode 131

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IL : Index de latéralisation

IP3 : Inositol 1,4,5-triphosphate

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IS : Index de sélectivité

IRS : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine

KCNJ5 ou Kir 3.4: Potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 5

KTVS : Cathétérisme veineux des surrénales

LDL : Low density lipoprotein

LH : Luteinizing hormone

MAPM (ou MAPN) : Multiple aldosterone producing micronodules (ou nodule)

MC2R : Melanocortin-2 receptor

MEN : Multiple endocrine neoplasia

mTOR : Mechanistic target of rapamycin

NANC : Non adrénergique, non cholinergique (i : inhibiteur et e : excitateur)

NK1 : Neurokinin-1

NURR1 : Nuclear receptor related 1 protein

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

PASO : Primary aldosteronism surgical outcomes

PASNA: Primary aldosteronism seizures and neurologic abdnormalities

P450c : Cytochrome P450

PGP9.5 : Protein gene product 9.5

PI3K : Phosphatidylinositol 3-kinase

PIP2 : Phosphatidylinositol-4,5-biphosphate

PKA : Protéine kinase A

PKC : Protéine kinase C

PMCA : Plasma membrane Ca^{2+}-ATPase

PRKACA : Protein kinase cAMP-activated catalytic subunit α

RAR : Rapport aldostérone sur rénine

RD : Rénine directe

RM : Récepteur des minéralocorticoïdes

ROMK : Renal outer medullary potassium channel

SD : Seuil diagnostique

SNA : Système nerveux autonome

SNC : Système nerveux central

SP : Substance P

SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone

StAR : Steroidogenic acute regulatory protein

TACR1 : Tachykinin receptor 1

TASK : TWIK-related acid-sensitive K^+ channel

TEP : Tomographie par émission de positon

TDGF-1 : Epidermal growth factor-like teratocarcinoma-derived growth factor-1

TRH : Thyrotropin releasing hormone

UH : Unité Hounsfield

VCI : Veine cave inférieure

VIP : Vasoactive intestinal peptide

Table des matières

Introduction _____ *1*

1. La glande surrénale _____ **1**
1.1. Structure de la surrénale _____ 1
1.2. Physiologie de l'aldostérone _____ 2
1.2.1. Biosynthèse _____ 2
1.2.2. Régulation de la biosynthèse d'aldostérone _____ 4
1.2.2.1. Principaux régulateurs _____ 4
1.2.2.1.1. L'angiotensine II _____ 4
1.2.2.1.2. Le potassium _____ 5
1.2.2.1.3. L'ACTH _____ 5
1.2.2.2. Régulation paracrine : rôle du système nerveux _____ 7
1.2.2.2.1. Contrôle paracrine de la sécrétion d'aldostérone _____ 7
1.2.2.2.2. Implication du système nerveux _____ 8
1.2.2.2.2.1. Anatomie du système nerveux _____ 8
1.2.2.2.2.2. L'innervation du cortex surrénalien _____ 10
1.2.2.2.2.3. La substance P _____ 14
1.2.3. Mécanisme d'action de l'aldostérone _____ 16
1.2.3.1. Effets rénaux _____ 16
1.2.3.2. Effets extra-rénaux _____ 16

2. L'hyperaldostéronisme primaire _____ **18**
2.1. Définition et épidémiologie _____ 18
2.2. Physiopathologie _____ 18
2.2.1. Les formes familiales d'hyperaldostéronisme primaire _____ 18
2.2.2. L'adénome producteur d'aldostérone (APA) _____ 21
2.2.2.1. Physiopathologie de l'hypersécrétion d'aldostérone _____ 21
2.2.2.1.1. Les mutations somatiques _____ 21
2.2.2.1.2. Les autres mécanismes : récepteurs illégitimes et systèmes paracrines _____ 24
2.2.2.1.3. Mastocytes/sérotonine _____ 25
2.2.2.2. Physiopathologie du développement tumoral _____ 26
2.2.2.2.1. Voies Sonic hedgehog et Wnt/β-caténine _____ 26
2.2.2.2.2. Les deux modèles physiopathologiques de la formation des APA (APCC et « two-hit ») 26
2.3. Diagnostic de l'hyperaldostéronisme primaire _____ 28
2.3.1. Indications du dépistage _____ 28
2.3.2. Critères biologiques _____ 28
2.3.2.1. Test de dépistage _____ 28
2.3.2.2. Confirmation du diagnostic _____ 32
2.3.3. Diagnostic étiologique – Imagerie topographique _____ 33
2.3.4. Diagnostic étiologique - Cathétérisme des veines surrénaliennes _____ 34
2.3.5. Anatomopathologie _____ 36
2.4. Conséquences de l'HAP _____ 37
2.5. Traitement _____ 38
2.5.1. Chirurgical _____ 38
2.5.2. Médical _____ 40
2.5.3. Comparaison des traitements _____ 41

3. Evolution de la sécrétion d'aldostérone après chirurgie d'un adénome de Conn **42**
3.1. L'hypoaldostéronisme _____ 42
3.2. Evolution de la sécrétion d'aldostérone après surrénalectomie unilatérale _____ 43

Objectif de travail _____ *45*

Matériels et méthodes _____ *46*

1. Caractéristiques de l'étude 46
2. Population 46
2. 1. Critères d'inclusion 46
2. 2. Critères de non inclusion 46
3. Critères de jugement 47
3. 1. Principal 47
3. 2. Secondaires 47
4. Etude des caractéristiques 47
5. Techniques de dosage 49
5. 1. L'aldostérone 49
5. 2. La rénine 50
5. 3. La kaliémie 51
6. Ethique 51
7. Analyses statistiques 51
Résultats *52*
1. Caractéristiques de la population 52
1. 1. A l'Hôpital Européen Georges Pompidou 52
1. 2. Au CHU de Rouen 53
2. Description des patients en hypoaldostéronisme-hyporéninisme post opératoire 53
2. 1. Caractéristiques cliniques 53
2. 2. Caractéristiques biologiques 55
2. 3. Caractéristiques morphologiques 56
2. 4. Caractéristiques histologiques 58
2. 5. Caractéristiques post chirurgicales 58
3. Comparaison des deux groupes 59
3. 1. Caractéristiques cliniques 59
3. 2. Caractéristiques biologiques 61
3. 3. Caractéristiques morphologiques 62
3. 4. Caractéristiques histologiques 64
3. 5. Evolution post chirurgicales 65
Conclusion *72*
Bibliographie *73*

Introduction

1. La glande surrénale

1.1. Structure de la surrénale

Les surrénales humaines sont des glandes endocrines rétropéritonéales, paires, situées au pôle supérieur de chaque rein en position postéro-médiale[1]. Elles présentent une morphologie pyramidale très aplatie, et mesurent approximativement 4 à 5 cm de longueur, 2 à 4 cm de largeur et moins de 1 cm d'épaisseur[1]. La structure parenchymateuse interne de la surrénale (**figure 1**) est composée de deux parties distinctes[2] [3] : le cortex externe et la médulla interne, dont les fonctions sont différentes. Le cortex surrénalien, lui-même, se subdivise en trois zones, chacune spécialisée dans la synthèse et la sécrétion d'un type particulier de corticostéroïde. Ainsi, la **zone glomérulée** sous capsulaire produit l'**aldostérone**, la fasciculée le cortisol et la réticulée les androgènes. La médullosurrénale, tissu endocrine considéré comme un ganglion sympathique, synthétise pour finir les catécholamines[2] [4].

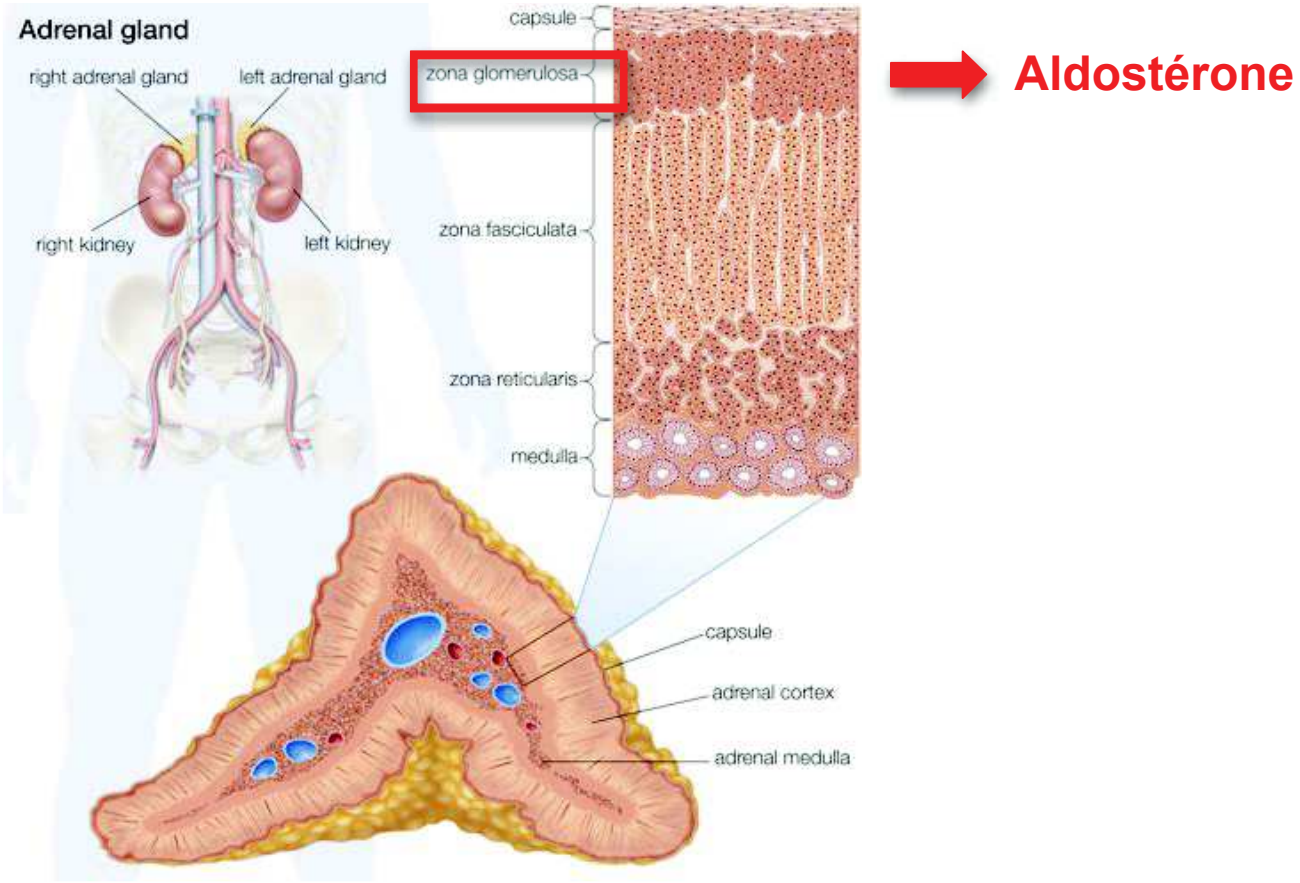


Figure 1 : La glande surrénale
La surrénale est formée d'une zone centrale médullaire, et d'une zone périphérique corticale se subdivisant en trois régions. L'aldostérone est synthétisée au niveau de la zone glomérulée, région la plus externe de la corticosurrénale. (D'après Encyclopaedia Britannica, 2010).

1.2. Physiologie de l'aldostérone

1.2.1. Biosynthèse

L'aldostérone est une hormone stéroïdienne participant à la régulation de l'homéostasie hydrominérale de l'organisme. Le cholestérol est le précurseur, commun à toutes les voies de la stéroïdogénèse. Il provient principalement de l'endocytose des lipoparticules circulantes, HDL et LDL, formées d'apolipoprotéines et d'esters de cholestérol[5].
Les cellules corticosurrénaliennes sont également capables de produire du cholestérol, mais cette synthèse locale ne joue qu'un rôle mineur dans la stéroïdogénèse. Le cholestérol estérifié, qui est apporté par les lipoparticules, est hydrolysé puis transféré sous forme libre dans la mitochondrie grâce à la protéine StAR (Steroidogenic acute regulatory protein), localisée à la membrane mitochondriale externe.

La biosynthèse de l'aldostérone implique ensuite une série d'étapes enzymatiques (**figure 2**) :

- La première étape limitante de la stéroïdogénèse est la transformation du cholestérol en prégnénolone via la cholestérol-desmolase, codée par le gène *CYP11A*.
- La prégnénolone ainsi formée est prise en charge par la 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase (3β-HSD), pour être transformée en progestérone.
- L'hydroxylation de la progestérone par la 21β-hydroxylase (ou P450c21, codée par le gène *CYP21A2*), permet ensuite de former la 11-désoxy-corticostérone (DOC).
- Les trois dernières étapes sont catalysées par l'**aldostérone synthase** ou cytochrome P450c18[6 7 8], codée par le gène ***CYP11B2*** localisé sur le chromosome 8. Cette enzyme est spécifique de la zone glomérulée. L'aldostérone synthase permet dans un premier temps la transformation de la DOC en corticostérone grâce à une 11β-hydroxylation, étape qui peut être également assurée par une 11β-hydroxylase, elle même codée par le gène *CYP11B1* dans la zone fasciculée. La corticostérone sera ensuite convertie en 18-hydroxycorticostérone sous l'action d'une 18-hydroxylation. Une étape finale de 18-oxydation permet enfin la synthèse de l'**aldostérone**.



Figure 2 : Etapes enzymatiques de la biosynthèse de l'aldostérone
L'aldostérone synthase codée par le gène *CYP11B2* est spécifique de la zone glomérulée. Elle possède une triple activité enzymatique : 11β-hydroxylation, 18-hydroxylation puis une 18-oxydation. (Adapté d'après Rajkumar V. et al, 2021).

1.2.2. Régulation de la biosynthèse d'aldostérone

1.2.2.1. Principaux régulateurs

Les principaux régulateurs de la production d'aldostérone (**figure 3**) sont l'**angiotensine II**, le **potassium circulant**, et dans une moindre mesure l'**hormone corticotrope** (ACTH). En situation aiguë (quelques minutes), ces facteurs stimulent les enzymes de la stéroïdogénèse, dont l'aldostérone synthase, et en situation chronique (quelques heures à plusieurs jours) l'expression de son gène *CYP11B2* (**figure 4**).

1.2.2.1.1. L'angiotensine II

L'angiotensine II, produit final du système rénine-angiotensine-aldostérone, est un régulateur majeur de l'homéostasie hydrosodée et tensionnelle. Une fois synthétisée, l'angiotensine II se fixe sur le récepteur de type 1 de l'angiotensine couplé à une protéine Gq, ce qui entraîne une activation de la phospholipase C. Il en résulte alors un clivage du PIP2 (Phosphatidylinositol-4,5-biphosphate) en IP3 (Inositol 1,4,5-triphosphate) et en DAG (Diacylglycérol) :

- L'IP3 se fixe sur son récepteur localisé à la membrane du réticulum endoplasmique, induisant un transfert de calcium vers le cytoplasme. L'élévation de la concentration intracellulaire de calcium est également favorisée par l'activation des canaux calciques voltages dépendants de type L et T, responsables d'un afflux intra-cellulaire de calcium en provenance du milieu extra-cellulaire, cet afflux étant secondaire à la dépolarisation cellulaire induite par l'action inhibitrice de l'angiotensine II sur les canaux potassiques TASK[9] (Twik acid-sensitive K^+ channel) et sur la pompe Na^+/K^+-ATPase.
- Le DAG active une cascade de signalisation via la PKC (protéine kinase C), participant également à l'augmentation de la concentration intra-cytoplasmique de calcium dans la cellule glomérulée.

L'élévation de la **concentration calcique intracellulaire** aboutit à la stimulation de la Ca^{2+}-calmoduline kinase (CaMK). L'activation de facteurs de transcription par cette protéine kinase stimule la transcription de l'aldostérone synthase, et donc la production puis la libération d'aldostérone par la cellule glomérulée[8].

1.2.2.1.2. Le potassium

La régulation de la sécrétion de l'aldostérone secondaire à la kaliémie est indépendante du SRAA[10]. Les canaux TASK et GIRK4 (G protein-activated inward rectifier potassium channel 4) ou Kir 3.4 (potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 5)[8 11] sont impliqués dans la repolarisation de la cellule glomérulée[12]. L'élévation de la kaliémie entraîne ainsi une dépolarisation membranaire par l'inhibition de ces canaux potassiques membranaires. Il en résulte une activation des canaux calciques voltages dépendants de type L et T pour stimuler *in fine* la voie calcique[8 11].

1.2.2.1.3. L'ACTH

La régulation de la synthèse d'aldostérone par l'ACTH opère essentiellement de façon transitoire, contrairement aux deux principaux facteurs activateurs précédemment cités (angiotensine II et potassium). L'ACTH se fixe sur le récepteur MC2R (Melanocortin-2 receptor), permettant de stimuler la synthèse d'AMPc, qui active ensuite la PKA (protéine kinase A). Cette dernière favorise l'ouverture des canaux calciques voltages dépendants de type L et T, ainsi que la phosphorylation de CREB (c-AMP Response element-binding protein), facteur de transcription capable de stimuler l'expression du gène *CYP11B2*[8].

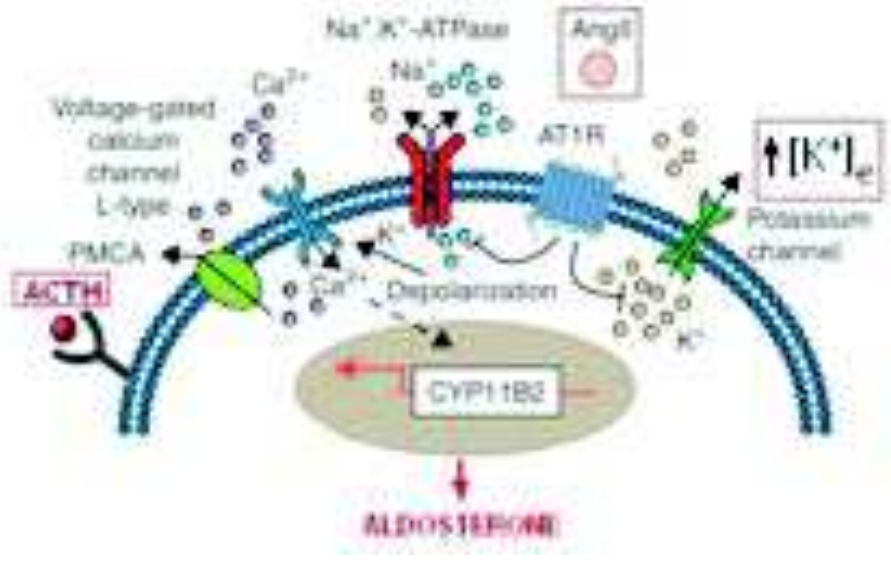
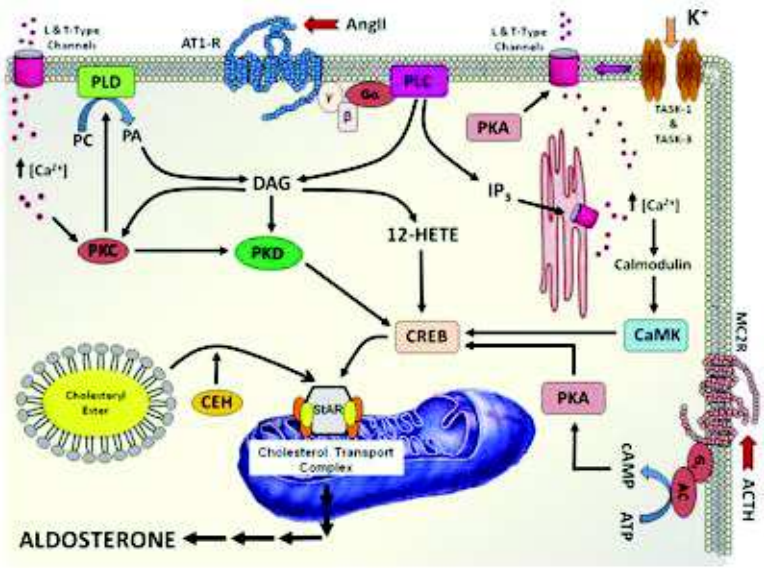
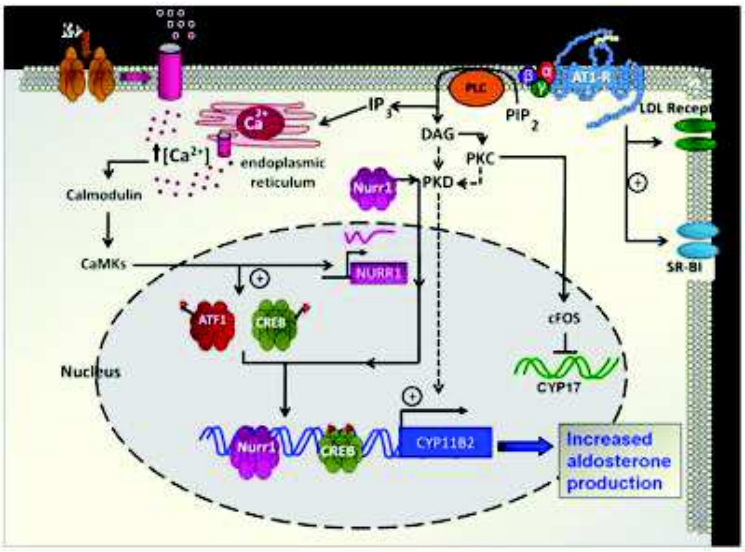


Figure 3 : Principaux régulateurs impliqués dans la production d'aldostérone
L'angiotensine II, la kaliémie, et de manière mineure l'ACTH stimulent la production d'aldostérone par l'émission d'un signal calcique. (Adapté d'après Zennaro M-C. et al, 2014).



Situation aiguë (A)



Situation chronique (B)

Figure 4 : Régulation de la synthèse d'aldostérone en situation aiguë et chronique
L'angiotensine II et la kaliémie entraînent une dépolarisation de la cellule glomérulée, ce qui provoque un influx de calcium intracellulaire. Le calcium se lie ensuite à la calmoduline, permettant d'activer des protéines kinases spécifiques (CaM kinases) :
En situation aiguë (A), il existe une activation du facteur de transcription CREB, impliquée dans la régulation de la protéine StAR transportant le cholestérol dans la mitochondrie. L'ACTH via la protéine kinase A (PKA) favorise également ce mécanisme de régulation.
En situation chronique (B), les principaux facteurs de transcription activés sont : NURR1 (Nuclear receptor related 1 protein), CREB (cAMP Response Element-Binding Protein), ATF1 (Activating Transcription Factor 1) et cFos. Ils se lient à des séquences spécifiques du promoteur de *CYP11B2,* pour ainsi activer la transcription du gène puis la synthèse de l'aldostérone. (D'après Hattangady N. et al, 2011).

1.2.2.2. Régulation paracrine : rôle du système nerveux

1.2.2.2.1. Contrôle paracrine de la sécrétion d'aldostérone

La synthèse de l'aldostérone est également contrôlée par de nombreux signaux bioactifs paracrines (**figure 5**), tels que des neurotransmetteurs conventionnels, des neuropeptides et des cytokines. Ces facteurs régulateurs sont relargués au sein même de la zone glomérulée par différents types de cellules, incluant des cellules chromaffines, des cellules endothéliales et des cellules du système immunitaire. Parmi ces dernières, les mastocytes sous-capsulaires paraissent jouer un rôle important en exerçant une action stimulante sur la sécrétion d'aldostérone via la libération de sérotonine et l'activation de son récepteur 5-HT_4 (récepteur 5-hydroxytryptamine de type 4), exprimé par les cellules stéroïdogènes. Le système nerveux semble également être impliqué dans la régulation paracrine de la synthèse d'aldostérone.

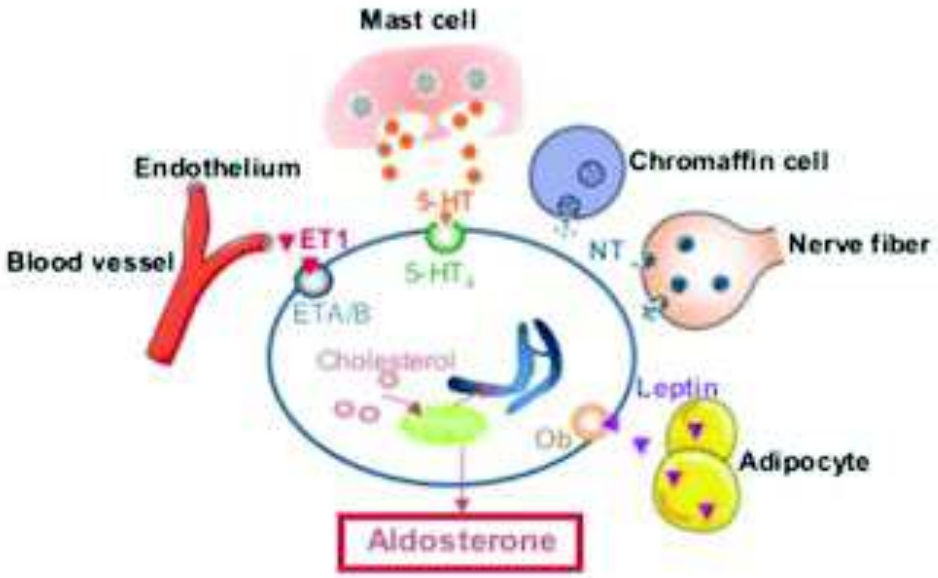


Figure 5 : Régulation paracrine de la production d'aldostérone
La sécrétion d'aldostérone est régulée par de nombreux facteurs paracrines synthétisés au voisinage de la cellule glomérulée. L'endothéline-1 (ET), qui est libérée par la cellule endothéliale pour se fixer sur les récepteurs ET_A et ET_B. La sérotonine (5-HT), produite par le mastocyte et qui se fixe sur le récepteur 5-HT_4. La leptine, provenant de l'adipocyte et qui se fixe sur le récepteur Ob. Enfin, les neurotransmetteurs et neuropeptides, provenant de la cellule chromaffine et des fibres nerveuses. (Adapté d'après Lefebvre H. et al, 2018).

1.2.2.2.2. Implication du système nerveux

1.2.2.2.2.1. Anatomie du système nerveux

Le système nerveux regroupe une composante centrale (comprenant l'encéphale et la moelle épinière), et périphérique qui elle se définit en deux parties : l'une somatique pour un contrôle volontaire, et l'autre autonome pour la régulation des fonctions essentielles automatiques de l'organisme.

Le système nerveux autonome (SNA) agit par l'intermédiaire de trois contingents complémentaires :

- Le **système orthosympathique**, dont le rôle est de favoriser la dépense énergétique et la réponse au stress, et le **système parasympathique**, qui permet de stocker l'énergie et favoriser la récupération. Ces deux systèmes majeurs fonctionnent par l'intermédiaire de deux neurones effecteurs (**figure 6**).
- Le **système « Non Adrénergique, Non Cholinergique »**, appelé NANC, se subdivise en deux systèmes antagonistes mais complémentaires, le NANC excitateur (NANCe) et le NANC inhibiteur (NANCi). Le NANC agit comme corégulateur des systèmes orthosympathique et parasympathique.

L'organisation du SNA comprend des récepteurs sensoriels périphériques (exprimés par les organes et les muscles), des voies afférentes sensitives allant de la périphérie vers le système nerveux central, des centres intra-axiaux permettant d'intégrer les différents signaux, et des voies effectrices allant du système nerveux central (SNC) vers la périphérie. Les voies efférentes sont motrices et impliquent deux neurones[13] :

- un neurone **préganglionnaire** (dont le corps cellulaire, pour le système sympathique, est situé dans la moelle spinale dorsale et lombaire, tandis que celui du système parasympathique est localisé dans la moelle cervicale et sacrée) ;
- ce même neurone fait synapse avec le corps cellulaire du second neurone, qualifié de **postganglionnaire**, situé au sein d'un ganglion nerveux (prévertébral pour le système sympathique, et préviscéral pour le système parasympathique).

La neurotransmission est ainsi assurée par la libération d'acétylcholine du neurone préganglionnaire, stimulant le récepteur nicotinique du neurone postganglionnaire. Ce dernier, lorsqu'il s'agit du système parasympathique, libère à nouveau de l'acétylcholine pour se fixer sur un récepteur muscarinique, tandis que le neurone postganglionnaire sympathique libère de la noradrénaline, qui activera un récepteur adrénergique.

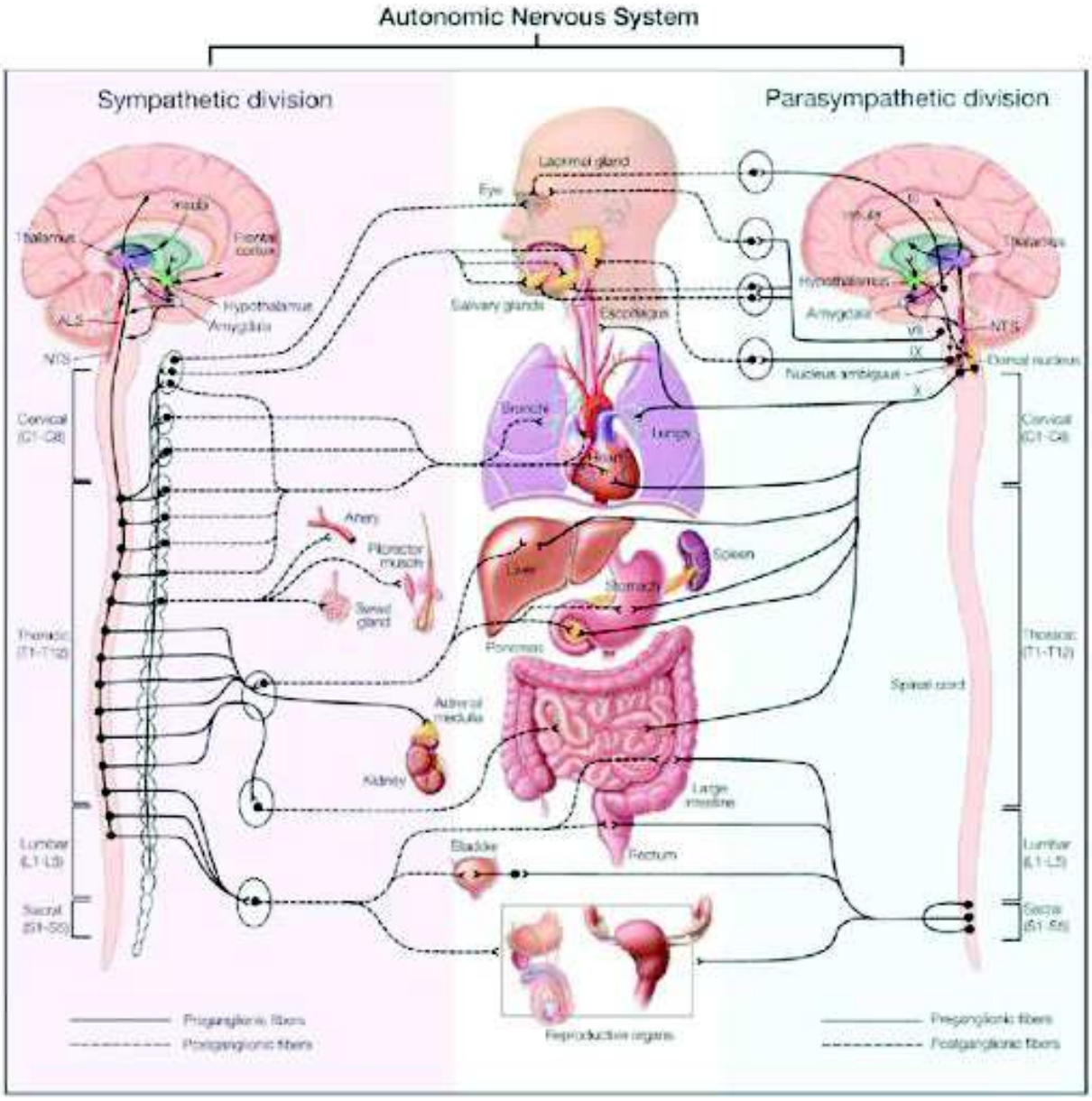


Figure 6 : Organisation anatomique des systèmes nerveux sympathique et parasympathique

Le fonctionnement du système nerveux autonome repose sur la coopération d'un neurone préganglionnaire faisant synapse avec un neurone postganglionnaire au sein d'un ganglion nerveux. Le corps cellulaire du neurone préganglionnaire du système orthosympathique se localise dans la moelle spinale dorsale et lombaire, pour faire synapse au niveau d'un ganglion prévertébral. Le système parasympathique préganglionnaire se trouve lui au sein de la moelle cervicale et sacrée, le relai ganglionnaire s'établissant dans un ganglion nerveux préviscéral. (D'après Lane et al, 2009).

Le fonctionnement du SNA est complexe et implique d'autres neurotransmetteurs de type « non adrénergiques et non cholinergiques », correspondant au système NANC, décrit notamment au niveau des fibres musculaires lisses. La neurorégulation de ce système n'est pas encore complètement connue. Néanmoins, différentes molécules semblent être impliquées dans le fonctionnement de ce système, tels que[14] :

- des neuropeptides (la substance P, le CGRP, le VIP et le neuropeptide Y) ;
- des neurotransmetteurs non peptidiques (la sérotonine, le monoxyde d'azote, l'adénosine Triphosphate et le GABA).

Les signaux bioactifs précités régulent la libération des neurotransmetteurs provenant des deux principaux contingents du SNA ; ils sont donc cotransmetteurs de l'acétylcholine et de la noradrénaline. Cette interaction entre le système NANC et les autres composants du SNA se trouve facilitée par la réunion des fibres nerveuses du système NANC avec les fibres des systèmes sympathique et parasympathique au sein des mêmes trajets nerveux[14].

1.2.2.2.2.2. L'innervation du cortex surrénalien

L'innervation de la glande surrénale a été décrite pour la première fois par Dogiel en 1894[15]. En 1931[16], l'équipe d'Alpert émet à son tour l'hypothèse d'une riche innervation directe du cortex surrénalien, confirmée dans les années 1970[16]. Il est actuellement établit que les terminaisons nerveuses sont en contact étroit avec les cellules stéroïdiennes du cortex surrénalien (**figure 7 et 8**)**.**

De nombreuses fibres nerveuses sont retrouvées au sein de la paroi des artères localisées sous la capsule surrénalienne[15] dans l'environnement immédiat de la cellule glomérulée[17]. Ces fibres nerveuses appartiennent à un ensemble cholinergique préganglionnaire[18], noradrénergique (et cholinergique) postganglionnaire[19], ainsi qu'au système NANC[17].

La présence de nombreux axones au contact des cellules endothéliales, des mastocytes sous-capsulaires et des cellules glomérulées suggère l'importance des afférences nerveuses dans la régulation de la sécrétion d'aldostérone. L'équipe de Lefebvre H. et al a récemment démontré que le SNA exerce un contrôle stimulant à la fois direct sur la cellule glomérulée et indirect par le biais de la régulation du flux sanguin, ainsi que par la dégranulation des mastocytes et d'autres cellules paracrines[20].

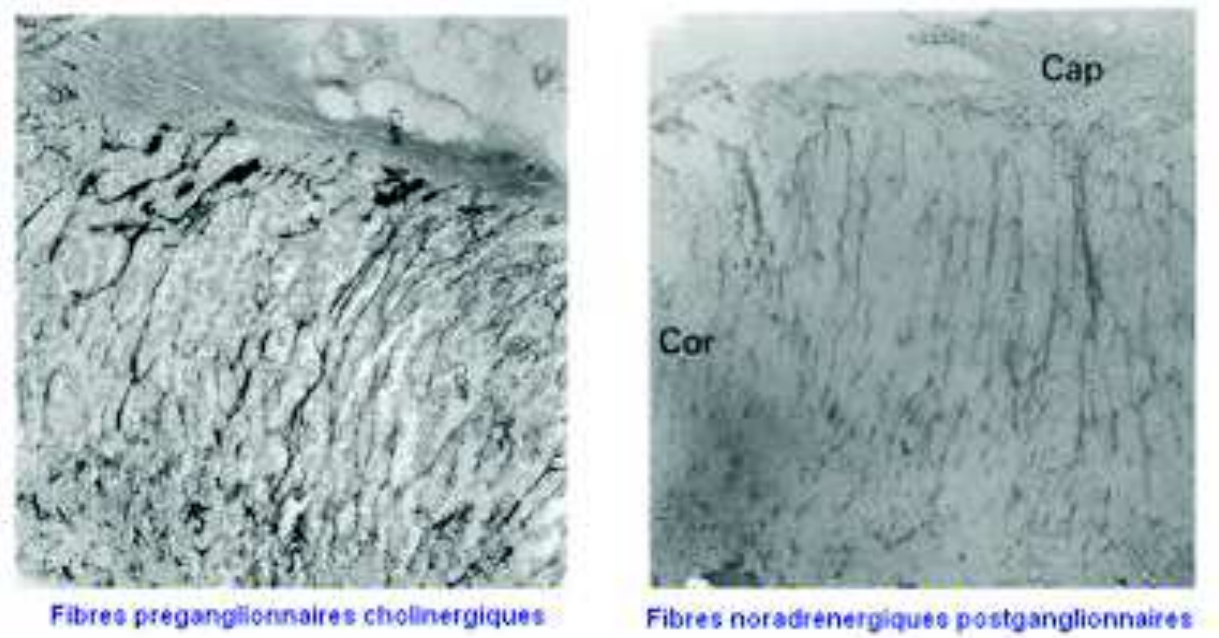


Figure 7 : Innervation de la corticosurrénale
Les fibres du système nerveux autonome impliquées dans le contrôle de la sécrétion en minéralocorticoïdes sont d'origines cholinergique et noradrénergique. (Cap : capsule surrénalienne, Cor : cortex surrénalien). (Adapté d'après Charlton BG. et al, 1991 et 1992).

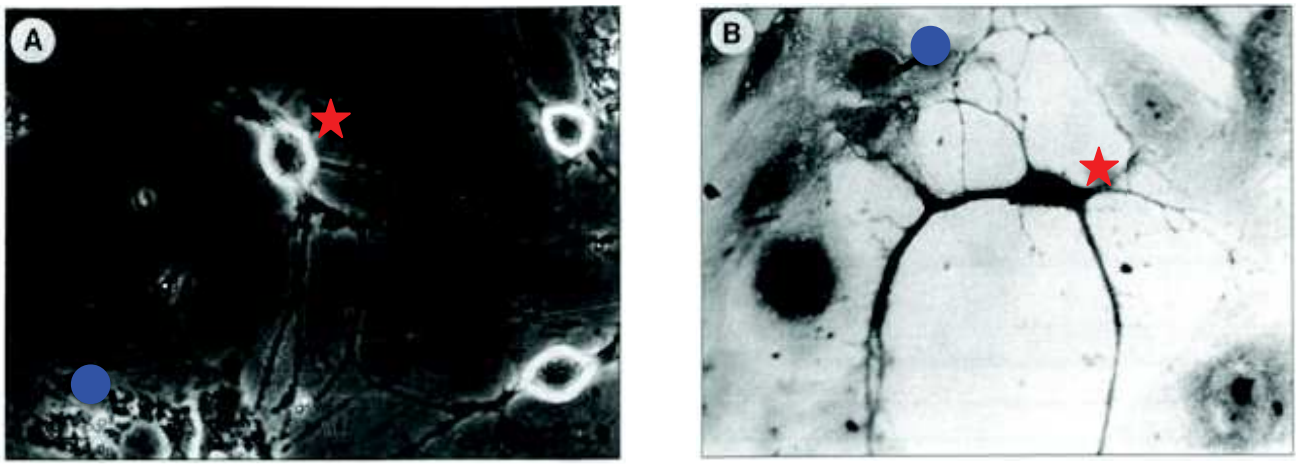


Figure 8 : Interaction entre neurones et cellules corticosurrénaliennes
Cellules nerveuses et leurs prolongements établissant un contact direct avec des cellules corticosurrénaliennes observées en culture cellulaire (microscopie à contraste de phase (A) et illumination (B)). (D'après Gallo-Payet N., 1993).

Le système orthosympathique (figure 9) regroupe des fibres préganglionnaires qui peuvent innerver directement le cortex surrénalien, ou établir un relai avec des fibres postganglionnaires au sein du ganglion coeliaque appartenant au système splanchnique. Cependant, les neurones préganglionnaires peuvent également stimuler de manière directe les cellules chromaffines, ou faire relai dans la médullosurrénale avec un neurone noradrénergique. Il en résulte une libération de neurotransmetteurs conventionnels et neuropeptides pouvant interagir avec la cellule glomérulée et son environnement. La réponse efférente sympathique semble être secondaire à une information nerveuse provenant de la médullosurrénale en direction des centres intégrateurs du SNC.

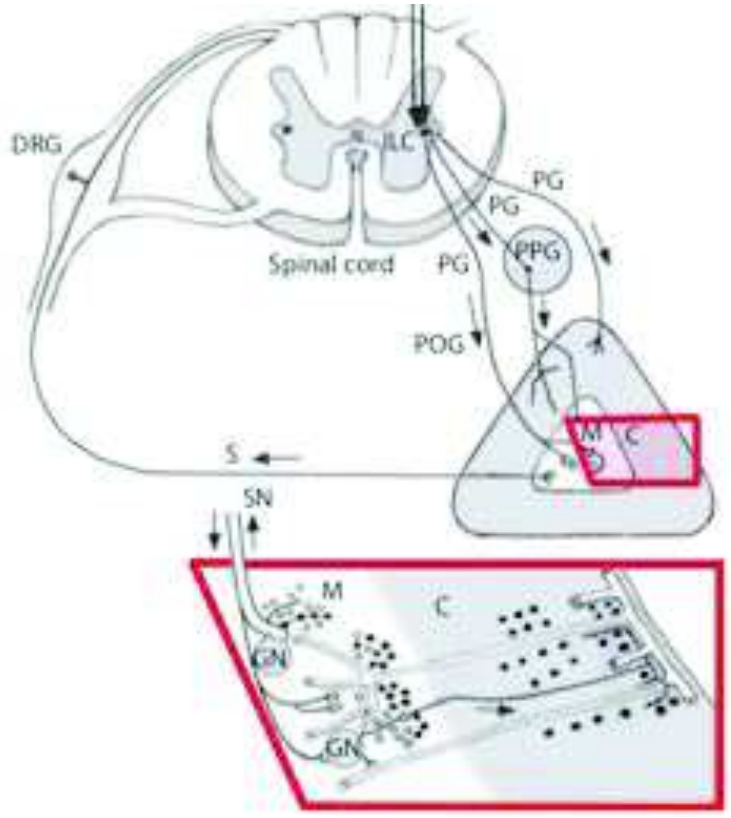
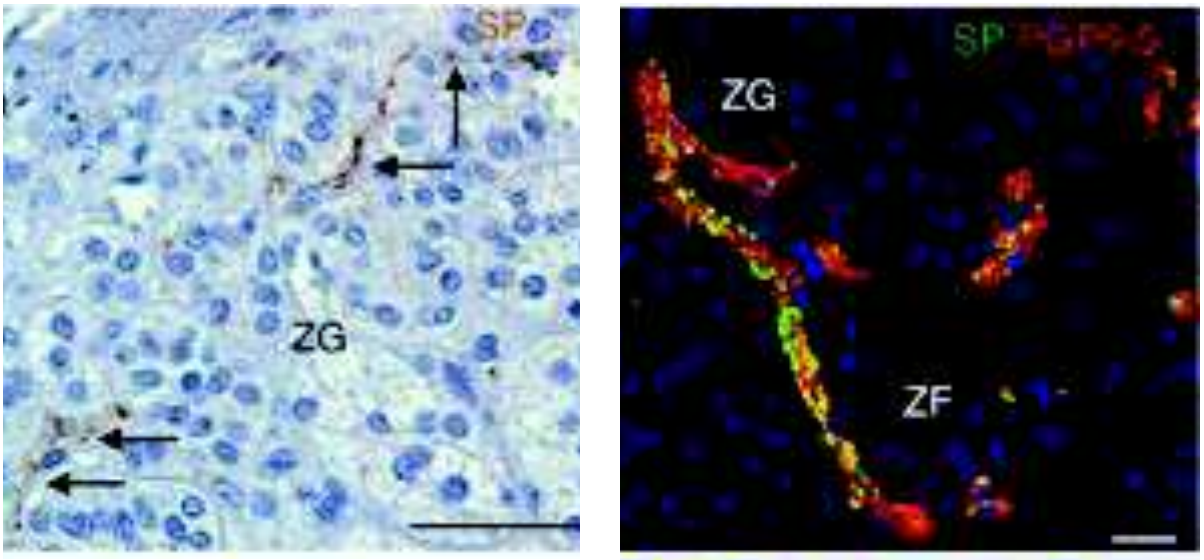


Figure 9 : Innervation sympathique de la glande surrénale
Les fibres sympathiques peuvent innerver la zone glomérulée soit directement soit par relai dans un ganglion (coeliaque ou médullosurrénal). La médullosurrénale est une zone d'afférence sensitive.
(C : adrenal cortex, DRG : dorsal root ganglia, GN : ganglion neurons, ILC : intermediolateral column, LC : locus ceruleus, M : adrenal medulla, OC : optic chiasm, PG : preganglionic fibers, POG : postganglionic fibers, PPG : pre-paravertebral ganglia, PVN : paraventricular nucleus, S : sensory fibers, SCN : suprachiasmatic nucleus, SN : splanchnic nerve).
(Adapté d'après Souvatzoglou A., 2005).

Les fibres cholinergiques postganglionnaires du **système parasympathique** sont également présentes dans la corticosurrénale[18]. Il existe très peu de données dans la littérature susceptibles d'étayer la réalité d'une interaction cholinergique avec les cellules du cortex surrénalien. Toutefois, il a été démontré que les fibres orthosympathiques et parasympathiques cheminent dans des trajets nerveux communs, et innervent les trois zones corticales[21].

Le système NANC, décrit plus récemment, est impliqué dans la régulation neurocrine de la cellule productrice d'aldostérone via la synthèse de différents facteurs. Wils, Duparc et al [17] ont mis en évidence la présence de fibres à substance P (SP) au sein du cortex surrénalien, dans des troncs nerveux comportant également des fibres adrénergiques et cholinergiques (**figure 10**).



(A) Immunohistochimie (x 50µm) (B) Immunofluorescence (x 20µm)

Figure 10 : Fibres à substance P au sein de la zone glomérulée
Image (A) : Fibres à substance P (SP) au contact des cellules de la zone glomérulée (ZG).
Image (B) : Substance P (SP) visualisée au sein de fibres nerveuses marquées par PGP9.5 (marqueur pan-neuronal), circulant au sein du cortex surrénalien. (ZG : zone glomérulée, ZF : zone fasciculée). (Adapté d'après Wils J. et al, 2020).

1.2.2.2.2.3. La substance P

La SP, un neuropeptide appartenant à la famille des tachykinines[17], est codée par le gène *TACR1*[17] et libérée par les terminaisons nerveuses du système NANC au contact des cellules productrices d'aldostérone. La SP stimule la synthèse d'aldostérone par le biais du récepteur NK1 (Neurokinin-1 receptor ; NK1R)[17], ce dernier activant la voie de signalisation intracellulaire ERK[17] (**figure 11**).

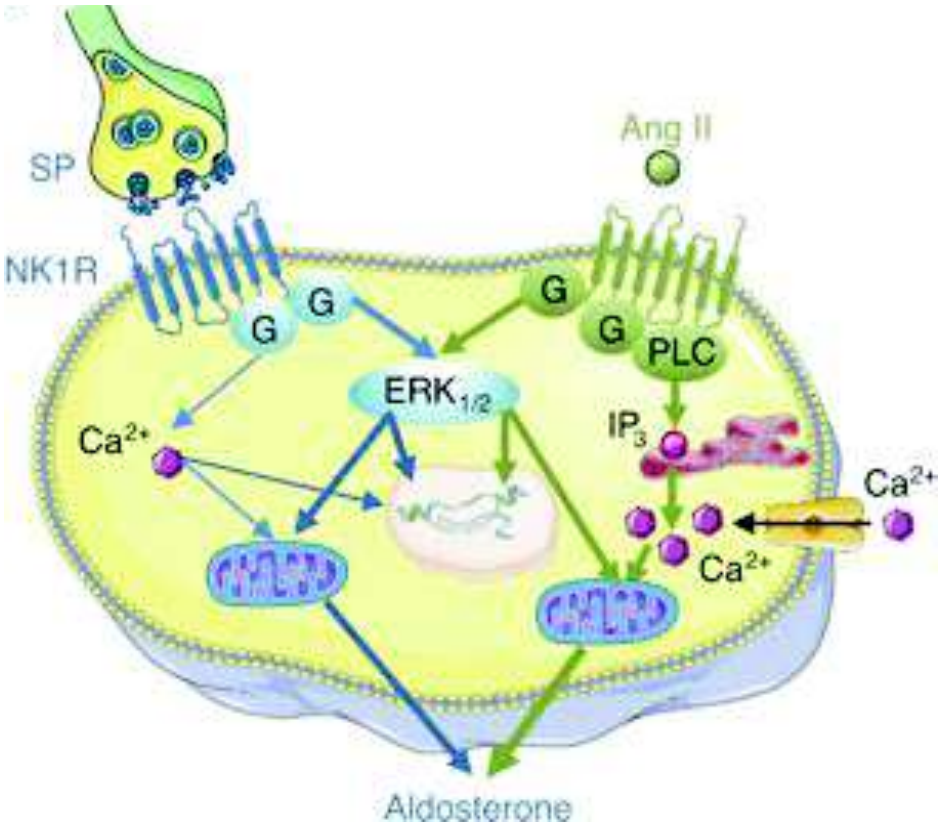


Figure 11 : Voie de signalisation intracellulaire de la substance P dans la cellule productrice d'aldostérone de la glomérulée
La liaison de la SP à son récepteur NK1 (NK1R), exprimé par la cellule glomérulée, induit une activation de la voie de signalisation intracellulaire ERK/pERK. En comparaison à l'angiotensine II, la SP active plus faiblement la voie de signalisation calcique intracellulaire. Les modes d'action de ces deux facteurs régulateurs semblent donc complémentaires. (D'après Wils J. et al, 2020).

La SP a un effet direct sur la synthèse des minéralocorticoïdes, relayée via NK1R, localisé au niveau des cellules stéroïdiennes de la zone glomérulée. Par ailleurs, le récepteur NK1 est également retrouvé au niveau des cellules musculaires lisses des artérioles surrénaliennes afférentes, suggérant ainsi un rôle indirect dans la régulation de la sécrétion d'aldostérone[17]. La vasodilatation des artérioles surrénaliennes induite par la SP entraîne quant à elle une

augmentation du flux sanguin surrénalien, ce qui favorise une élévation de la production d'aldostérone via la production d'endothéline-1 par les cellules surrénaliennes.

De nombreux cliniciens ont par ailleurs mis en évidence le phénomène « Aldosterone breakthrough ». En effet, après blocage pharmacologique du SRAA (IEC, ARA2…), on observe une baisse partielle et transitoire de l'aldostéronémie[22] [23]. Cette observation clinique suggère que d'autres signaux bioactifs indépendants du SRAA sont impliqués dans la régulation de la production d'aldostérone. Les facteurs paracrines intra-surrénaliens, en particulier la commande nerveuse de la sécrétion d'aldostérone via la SP, sont à cet égard d'excellents candidats. En accord avec cette hypothèse, Wils J. et al[17] ont montré que l'administration à des volontaires sains d'un antagoniste du récepteur NK1, l'Aprépitant, entraîne une diminution de la production globale d'aldostérone d'environ 30%. Le contrôle de la sécrétion d'aldostérone via la SP semble être complémentaire à l'action du SRAA, puisque l'Aprépitant réduit l'aldostéronémie en position couchée, mais n'affecte pas le taux circulant d'aldostérone en position debout[17]. Le système nerveux végétatif apparaît donc comme un régulateur majeur de la synthèse d'aldostérone basale.

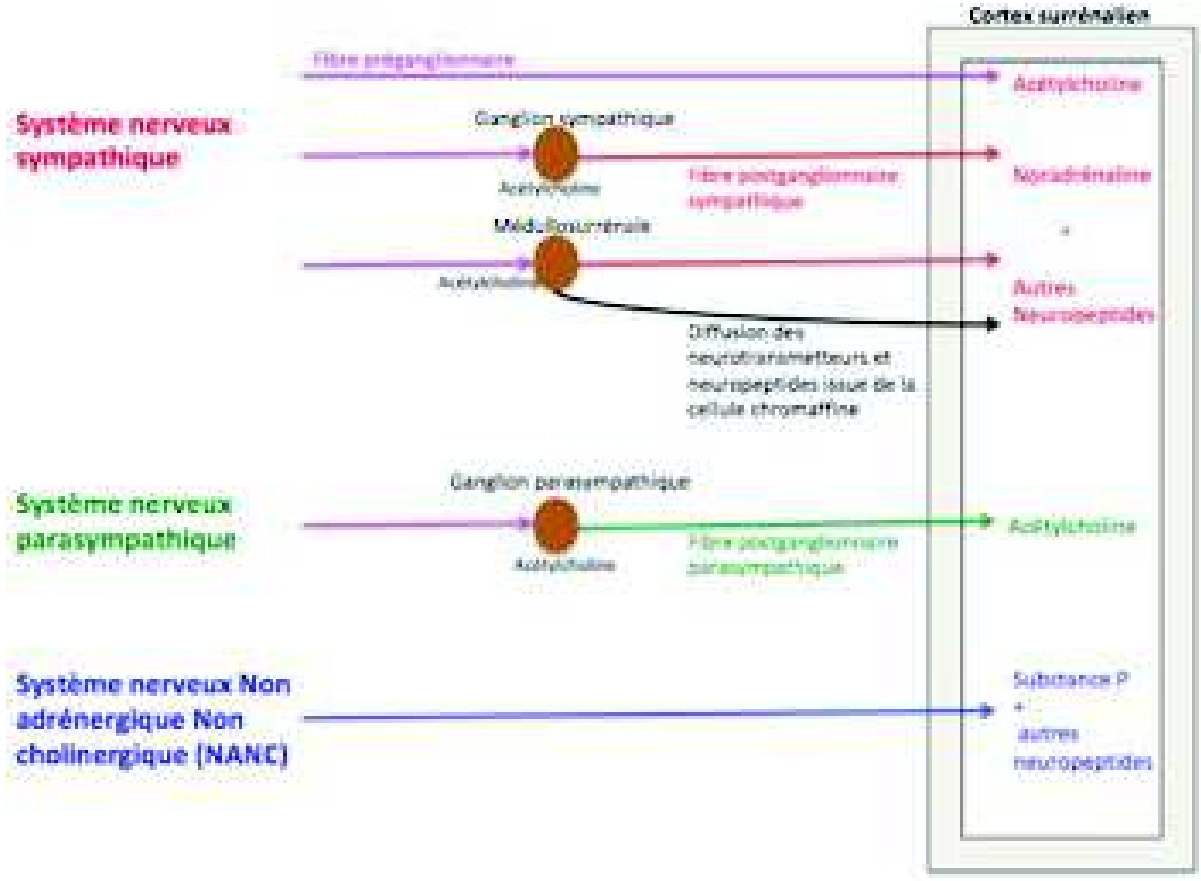


Figure 12 : Schéma général de l'innervation du cortex surrénalien
Le cortex surrénalien reçoit des fibres pré et postganglionnaires d'origine sympathique, des fibres postganglionnaires provenant de la médullosurrénale, des fibres postganglionnaires provenant du système parasympathique, ainsi que des fibres du système nerveux NANC. (Adapté d'après Wils J., 2018).

1.2.3. Mécanisme d'action de l'aldostérone

1.2.3.1. Effets rénaux

L'aldostérone est un acteur majeur du maintien de l'homéostasie hydrosodée et de la régulation de la pression artérielle, grâce à son action rénale qui entraîne une réduction de l'excrétion sodée associée à une augmentation de la kaliurèse.
L'aldostérone exerce principalement son effet sur le néphron via sa liaison au récepteur des minéralocorticoïdes (RM)[10] des cellules principales du tube contourné distal, du tube connecteur distal et du canal collecteur cortical. Cette interaction induit le changement de conformation de ce récepteur, favorisant donc sa dimérisation puis sa translocation au sein du noyau cellulaire. Il s'en suit une liaison aux séquences spécifiques Hormone Response Element (HRE) des régions promotrices des gènes cibles de l'aldostérone.

In fine, l'aldostérone augmente le nombre de canaux épithéliaux sodiques ENaC, et favorise leur insertion au niveau de la membrane apicale de la cellule principale. Elle favorise également l'expression de la pompe Na^+/K^+-ATPase en position baso-latérale[10]. Il en résulte une réabsorption accrue des ions sodium et une excrétion des ions potassium par les canaux apicaux ROMK[10] (Renal outer medullary potassium channel), ainsi que celle des ions hydrogènes via l'échangeur sodium/hydrogène par les cellules intercalaires adjacentes[10]. Il faut noter que le cortisol présente la même affinité que l'aldostérone pour le récepteur des minéralocorticoïdes. L'expression rénale de la 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2[10] (11β-HSD2) permet en effet de convertir le cortisol en cortisone, molécule inactive, qui assure une activation spécifique du récepteur des minéralocorticoïdes par l'aldostérone.

1.2.3.2. Effets extra-rénaux

Il est actuellement admis que l'aldostérone exerce une action extra-rénale par l'intermédiaire de différentes voies de signalisation (**figure 13**). Elle peut en effet stimuler l'inflammation, le stress oxydatif, la résistance à l'insuline, le dysfonctionnement vasculaire et l'expansion volémique conduisant à l'hypertension artérielle[24]. L'excès d'aldostérone est donc responsable d'effets délétères sur les systèmes cardio, réno et cérébrovasculaire. Une fibrose myocardique peut ainsi se développer et entraîner une hypertrophie ventriculaire gauche avec dysfonction diastolique. Cette hypersécrétion d'aldostérone peut aussi provoquer une athérosclérose, des cardiopathies ischémiques, des insuffisances cardiaques, une fibrillation atriale, et une hyperfiltration glomérulaire, avec notamment une protéinurie associée[25]. Enfin, étant donné que le RM est quasiment ubiquiste, il existe une action encore non établie de l'aldostérone sur

d'autres organes comme le cerveau, le poumon, les glandes salivaires[26]…

L'aldostérone est également impliquée dans le métabolisme du tissu adipeux viscéral, et son excès semble favoriser l'apparition d'un syndrome métabolique, notamment par le biais de l'insulinorésistance[27 28].



Figure 13 : Mécanismes d'action de l'aldostérone
L'aldostérone est impliquée dans la fibrose cardiaque et vasculaire et associée à un effet diabétogène. Elle favorise également la rétention hydrosodée responsable de l'hypertension artérielle. (D'après Garg R. et Gail K-A., 2018).

2. L'hyperaldostéronisme primaire

2.1. Définition et épidémiologie

L'hyperaldostéronisme primaire (HAP) regroupe un ensemble d'affection caractérisé par une hypertension artérielle (HTA) pouvant s'associer ou non à une hypokaliémie dans 30 à 50%[29] des cas. L'anomalie biologique en cause est la surproduction d'aldostérone par la zone glomérulée, en partie autonome et inappropriée, responsable également d'une suppression de la rénine plasmatique[30]. Il s'agit de la cause la plus fréquente d'HTA secondaire[31].
Sa prévalence, estimée en moyenne à 5%[31] de la population hypertendue, et 10 à 20%[31 32] des HTA résistantes, est probablement sous-estimée en raison de la possibilité de survenue de formes peu sévères facilement méconnues et d'identification plus récente[10 33].
Les deux principales étiologies, qui représentent 95%[34] des causes d'HAP, sont l'adénome de Conn (sécrétion unilatérale d'aldostérone dans 30 à 50%[35]) et l'hyperplasie bilatérale des surrénales (sécrétion bilatérale d'aldostérone entre 50 et 70%[35]).
Les causes moins fréquentes incluent l'hyperplasie unilatérale (5% des cas), l'hyperaldostéronisme familial (1% des cas), le carcinome corticosurrénalien (corticosurrénalome malin) avec sécrétion d'aldostérone (< 1% des cas), et les localisations ectopiques de carcinome produisant l'aldostérone (< 0,1% des cas)[35].
L'hyperaldostéronémie est responsable d'un excès de morbidité cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux (AVC) et fibrillation atriale[34]…), indépendamment du niveau tensionnel[30], d'où la nécessité de réaliser un diagnostic et une prise en charge précoce.

2.2. Physiopathologie

L'HAP est principalement d'origine sporadique[36 28]. Sa prévalence est estimée à 95%[32] des cas. Toutefois, il existe à ce jour quatre formes familiales principales à transmission autosomique dominante[36], représentant environ 1 à 5% des situation d'HAP[32]. Ces mutations ont été identifiées dans les formes sporadiques, permettant notamment d'éclairer la physiopathologie de l'adénome de Conn.

2.2.1. Les formes familiales d'hyperaldostéronisme primaire

L'hyperaldostéronisme familial de type 1 (FH1), également appelé « glucocorticoid remediable aldosteronism » (GRA) ou « hyperaldostéronisme suppressible par les glucocorticoïdes», a été décrit pour la première fois en 1966 par Sutherland[37]. Sa prévalence est inférieure à 1%, mais peut atteindre 3,1% dans certaines études pédiatriques[36]. Il s'agit

d'une cause fréquente d'hypertension artérielle d'origine monogénique[38]. L'expression clinique est le plus souvent sévère et précoce avec une HTA apparaissant avant l'âge de 20 ans[26]. Des AVC avant l'âge de 40 ans[26] sont fréquemment observés. L'anomalie moléculaire responsable de ce tableau phénotypique a pu être rattachée à la translocation du promoteur du gène de la 11-β-Hydroxylase (*CYP11B1*), sensible à l'ACTH, au niveau de la région codante du gène de l'aldostérone synthase (*CYP11B2*)[36] (**figure 14**). Le gène chimérique *CYP11B1/CYP11B2* qui en résulte induit l'expression de l'aldostérone synthase au sein de la zone fasciculée, aboutissant à la synthèse d'aldostérone et de stéroïdes hybrides (18-hydroxycortisol et 18-oxocortisol) sous la dépendance de l'ACTH. Le traitement consiste à réprimer l'expression de ce gène chimérique par l'administration de glucocorticoïdes[39] (Dexaméthasone 0,125mg à 0,250mg par jour ou Prednisolone 2,5 à 5mg par jour[36]). Ce traitement permet en effet de réduire la sécrétion hypophysaire d'ACTH et consécutivement d'inhiber la biosynthèse d'aldostérone[38].

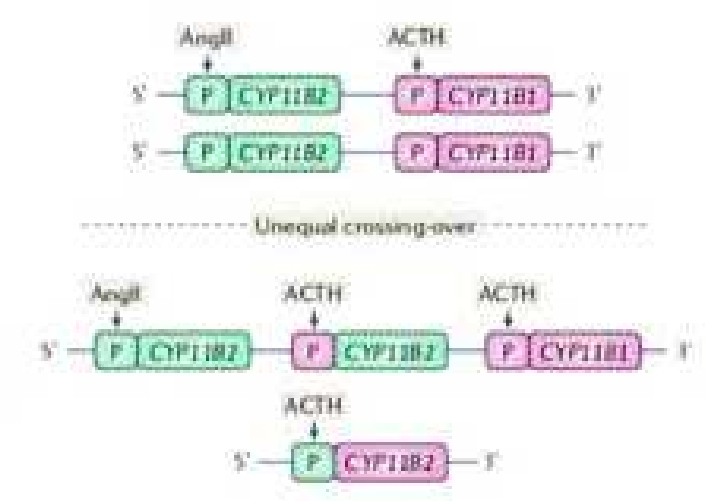


Figure 14 : Gène chimérique dans l'hyperaldostéronisme familial de type I
La formation du gène chimérique résulte de la fusion des séquences régulatrices du gène *CYP11B1* codant la 11-β-hydroxylase avec la région codante du gène *CYP11B2* qui code l'aldostérone synthase. (D'après Zennaro M-C. et al, 2020).

L'hyperaldostéronisme familial de type 2 (FH2), décrit pour la première fois en 1991[37], se définit par la présence d'au moins deux cas d'HAP chez des apparentés au premier degré en l'absence du gène chimérique *CYP11B1/CYP11B2*. Il semble que le gène impliqué soit situé sur le chromosome 7p22, et correspondrait à *CLCN2*[37 40], qui code un canal chlore responsable d'un efflux de chlorure de la cellule favorisant donc la dépolarisation membranaire[37].

L'hyperaldostéronisme familial de type 3 (FH3) se définit par la mutation « gain de fonction » du canal potassique GIRK4 ou Kir 3.4[36] codé par le gène *KCNJ5*, impliqué dans l'hyperpolarisation membranaire. Le canal mutant n'est plus sélectif aux ions potassium mais il conduit à un afflux intracellulaire constant de sodium, entraînant une dépolarisation membranaire, activant *in fine* la biosynthèse d'aldostérone. Le diagnostic est alors posé s'il existe une HTA sévère à un jeune âge couplé à un antécédent familial d'HAP, associé à la présence de concentrations élevées de 18-hydroxycortisol et 18-oxocortisol non freinables par la Dexaméthasone[37].

L'hyperaldostéronisme familial de type 4 (FH4) est caractérisé par un HAP précoce, survenant dans l'enfance (généralement avant l'âge de 10 ans), associé à des troubles neurocognitifs, d'épilepsie ou même d'autisme. L'atteinte moléculaire en cause est une mutation gain de fonction du gène *CACNA1H*[40], codant un canal calcique de type T voltage-dépendant responsable d'une augmentation du calcium intracellulaire.

Enfin, une forme rare d'hyperaldostéronisme associée à un syndrome neurologique sévère a été décrite : le **syndrome PASNA**[36] (Primary aldosteronism with seizures and neurologic abnormalities). La mutation en cause concerne le gène *CACNA1D*[40], codant un canal calcique de type L voltage-dépendant[10].

Par ailleurs, des adénomes de Conn peuvent également s'intégrer de façon occasionnelle dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 1[36], secondaire à une mutation du gène *MEN-1* codant la ménine.

2.2.2. L'adénome producteur d'aldostérone (APA)

La physiopathologie de l'adénome producteur d'aldostérone (APA) ou adénome de Conn du nom du célèbre endocrinologiste Américain reste imparfaitement élucidée (**figure 15**). Alors que de gros progrès ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes impliqués dans l'hypersécrétion d'aldostérone, les processus biologiques responsables de l'expansion tumorale sont encore mal identifiés.

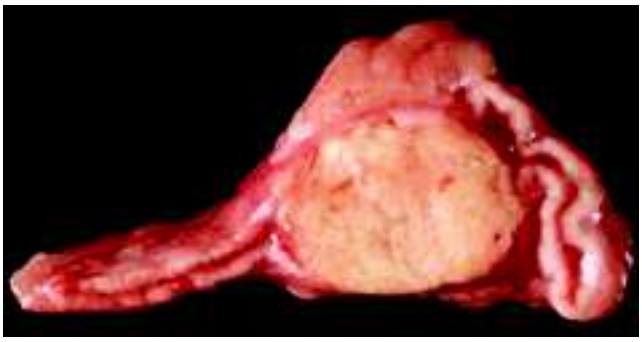


Figure 15 : Coupe macroscopique d'un adénome de Conn
L'adénome est une tumeur arrondie mesurant entre 10 et 20 mm, bien limitée, de couleur chamois ou safran, riche en inclusions lipidiques. (D'après Hannedouche T., « Hyperaldostéronisme primitif », 2007).

2.2.2.1. Physiopathologie de l'hypersécrétion d'aldostérone

2.2.2.1.1. Les mutations somatiques

Il a été démontré au sein des APA, la présence de mutations somatiques dans des gènes régulant l'homéostasie ionique intracellulaire des cellules stéroïdogènes de la zone glomérulée. Des mutations somatiques de canaux ioniques situées à la surface des cellules productrices d'aldostérone ont en effet été retrouvées dans plus de 50%[32], voire 88%[10] des APA. Une étude récente a pu identifier 93,75%[41] de mutations somatiques retrouvées parmi 49 patients caucasiens présentant un APA, avec une hétérogénéité de mutations au sein d'une même surrénale.

La première mutation a été identifiée en 2011, elle correspond au gène ***KCNJ5***[42], codant un canal potassique Kir 3.4. Il s'agit ici de l'anomalie moléculaire la plus fréquente, estimée à 44%[41] des cas. La sélectivité de ce canal ionique est ainsi affectée, favorisant un influx anormal de sodium, qui entraîne à son tour une dépolarisation membranaire.

Par ailleurs, des mutations des canaux calciques voltages dépendants responsables d'un influx de calcium ont été identifiées. La mutation du gène ***CACNA1D***[42], codant un canal calcique de type L, est globalement la seconde en fréquence[34], retrouvée dans plus de 10%[31] des cas, et même 27%[41] dans une série plus récente. La mutation du gène ***CACNA1H***[42], codant quant à lui un canal calcique de type T, a également été rapportée.

Enfin, les mutations des pompes ioniques, impliquées dans le maintien du potentiel membranaire de repos, sont les moins fréquentes[31]. Elles concernent le gène ***ATP1A1***[42], identifié récemment dans 13%[41] des cas, codant pour la sous unité α1 de la pompe Na^+/K^+-ATPase ; tandis que les mutations du gène ***ATP2B3***[42], qui code pour sa part un canal calcique ATPase de type 3 (PMCA3), sont retrouvées dans 10%[30 35 41] des cas.

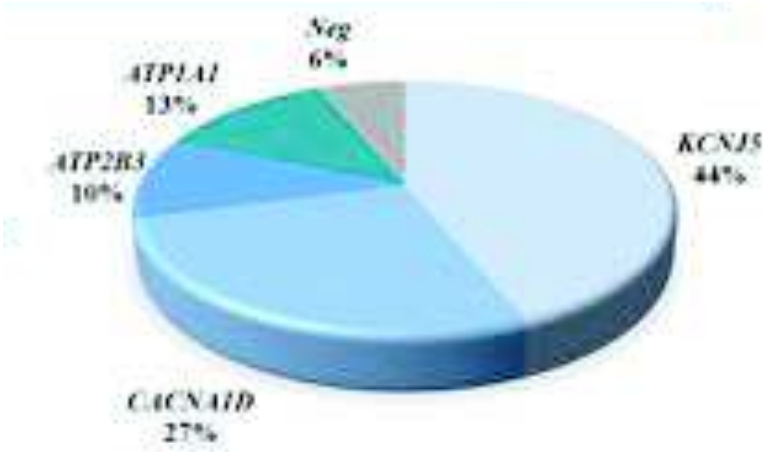


Figure 16 : Fréquence des mutations somatiques au sein de l'adénome de Conn
La mutation du gène *KCNJ5* demeure la plus fréquente.
(ATP1A1 : ATPase Na^+/K^+ transporting subunit α1, ATP2B3 : ATPase plasma membrane Ca^{2+} transporting 3, CACNA1D : Calcium voltage-gated channel subunit α 1D, KCNJ5 : Potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 5). (D'après De Sousa K. et al, 2020).

La dernière mutation a été mise en évidence en 2018. Elle concerne le gène *CLCN2*[40], et provoque un efflux de chlore favorisant la dépolarisation membranaire.
D'autres mutations somatiques ont été rapportées dans l'APA, affectant notamment les gènes *CTNN1B*, *PRKACA* et *ARMC5*. Leurs implications dans la physiopathologie de l'APA demeurent encore inconnues, les mutations *PRKACA* et *ARMC5* étant plutôt associées à des pathologies surrénaliennes responsables d'un hypercortisolisme[40].

En résumé, ces mutations ont pour effet principal d'engendrer une **dépolarisation de la cellule de la glomérulée**, activant les voies calciques intracellulaires, ce qui favorise la **transcription du gène *CYP11B2*** codant l'aldostérone synthase.

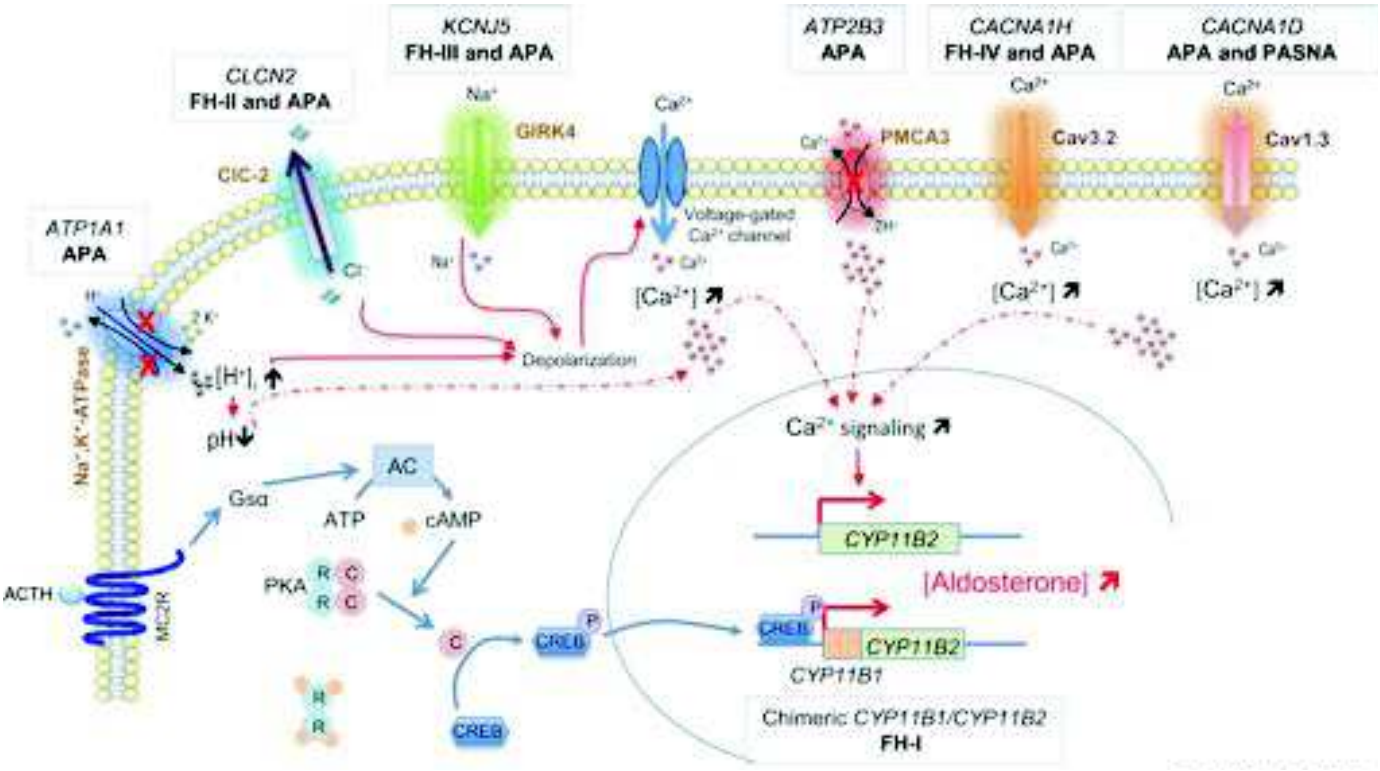


Figure 17 : Principales mutations somatiques impliquées dans l'hypersécrétion d'aldostérone par les cellules des adénomes de Conn
La mutation du gène *KCNJ5* affecte le canal potassique GIRK4, ce qui induit une entrée de sodium dans la cellule. Les altérations géniques activatrices des gènes ***CACNA1D*** et ***CACNA1H*** codant des canaux calciques voltage-dépendants favorisent l'influx calcique. La mutation du gène ***ATP1A1***, qui concerne la pompe Na^+/K^+-ATPase, permet une entrée d'hydrogène dans la cellule. Enfin, la mutation inactivatrice du gène ***ATP2B3,*** codant une pompe calcique-ATPase dépendante, appelée PMCA3, induit une élévation de la concentration intra-cytoplasmique de calcium.
Tous ces évènements moléculaires favorisent une dépolarisation membranaire, permettant l'ouverture des canaux calciques membranaires voltages-dépendants, et activant ainsi les voies de signalisation calcique, ce qui favorise la transcription de *CYP11B2*. (D'après Fernandes-Rosa F-L. and al, 2020).

2.2.2.1.2. Les autres mécanismes : récepteurs illégitimes et systèmes paracrines

L'hypersécrétion d'aldostérone par les APA n'est pas la conséquence exclusive des mutations somatiques affectant la voie de signalisation calcique. Il est en effet également établi que certains récepteurs membranaires couplés aux protéines G, exprimés de façon anormale par les cellules stéroïdogènes, participent à l'hyperproduction d'aldostérone. Il s'agit de récepteurs hormonaux dit « illégitimes », tels que les récepteurs du GIP (Gastric inhibitory peptide), de la LH/hCG (Luteinizing hormone/Human chorionic gonadotropin), de la GnRH (Gonadotropin releasing hormone), des catécholamines, de la vasopressine, du glucagon, et de la TRH (Thyrotropin-releasing hormone)[35]. En outre, une surexpression du récepteur de l'ACTH (récepteur de la mélanocortine de type 2 ; MC2R) est fréquemment observée[35 43].

Par ailleurs, certains signaux d'origine paracrine semblent participer à la physiopathologie de l'hyperaldostéronisme primaire (**figure 18**).

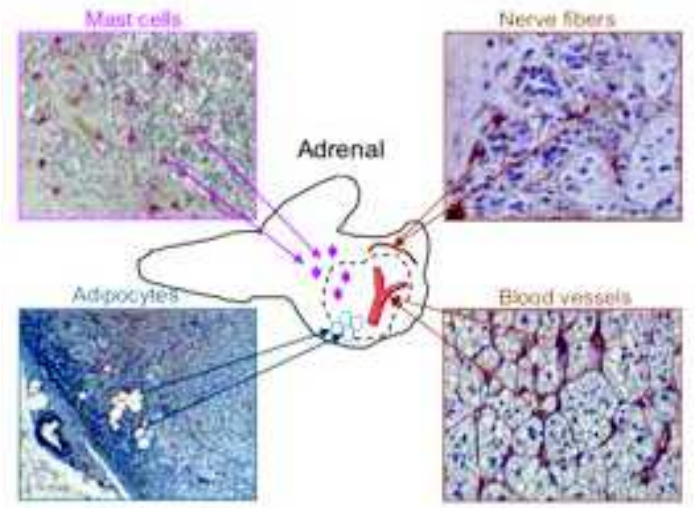


Figure 18 : Sources potentielles des facteurs paracrines susceptibles de jouer un rôle dans la physiopathologie de l'adénome producteur d'aldostérone
Des facteurs paracrines provenant des cellules nerveuses, mastocytaires, adipocytaires et endothéliales semblent participer à l'hypersécrétion d'aldostérone des adénomes de Conn. (D'après Lefebvre H. et al, 2018).

2.2.2.1.3. Mastocytes/sérotonine

Le système paracrine sérotoninergique fait intervenir les mastocytes surrénaliens semblant participer à la synthèse d'aldostérone par les APA. Ainsi, les travaux dirigés par Lefebvre H. et al[20] ont mis en évidence une augmentation de la densité des mastocytes au sein et en périphérie du tissu adénomateux. En outre, le récepteur 5-HT_4 est fortement surexprimé dans les APA[44] [45] [46], conduisant ainsi à la formation d'une boucle sérotoninergique activatrice autocrine/paracrine susceptible de jouer un rôle important dans l'hypersécrétion d'aldostérone. La voie de signalisation sérotoninergique constitue de ce fait une cible thérapeutique potentielle pour réduire l'hypersécrétion d'aldostérone (**figure 19**).

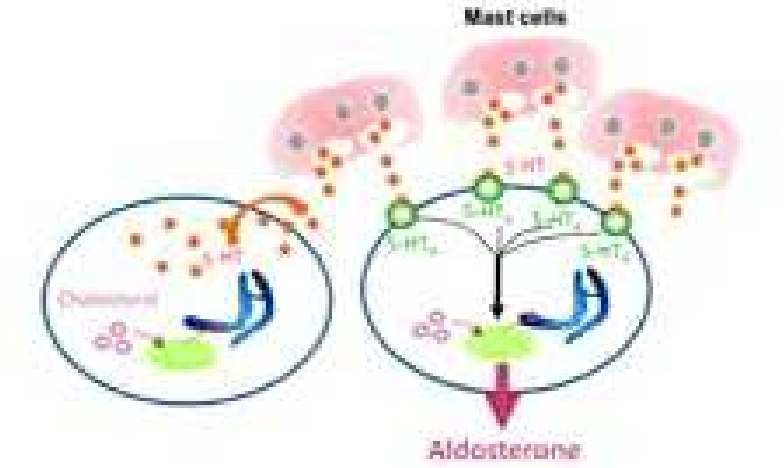


Figure 19 : Rôle du système paracrine mastocytes/sérotonine dans la production d'aldostérone au sein de l'adénome de Conn
L'augmentation de la densité des mastocytes s'associe à une synthèse anormale de sérotonine dans une sous-population de cellules stéroïdogènes. La surexpression du récepteur 5-HT_4 par les cellules stéroïdogènes aboutit à la formation d'une boucle sérotoninergique autocrine/paracrine intra-tumorale qui favorise l'hypersécrétion d'aldostérone. (D'après Lefebvre H. et al, 2018).

2.2.2.2. Physiopathologie du développement tumoral

2.2.2.2.1. Voies Sonic hedgehog et Wnt/β-caténine

Le rôle de la voie de signalisation sonic hedgehog dans la corticosurrénale humaine n'est pas encore complètement défini[20]. Elle pourrait cependant intervenir dans la tumorigénèse des adénomes de Conn, comme le suggère la surexpression des gènes codants pour les protéines de cette voie, au sein des adénomes et du tissu adjacent[20].

Par ailleurs, la voie Wnt/β-caténine codée par le gène *CTNNB1*[9], joue un rôle prépondérant dans le développement et la différenciation de la corticosurrénale[20]. L'activation de cette voie semble nécessaire mais ne semble pas suffisante pour favoriser à elle seule le développement tumoral de l'adénome de Conn[20].

Enfin, le facteur de croissance TDGF-1[47] (Epidermal growth factor-like teratocarcinoma-derived growth factor-1) est à l'étude. Il serait impliqué dans l'expansion tumorale et l'hypersécrétion d'aldostérone via la voie de signalisation PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)/Akt –mTor[47].

2.2.2.2.2. Les deux modèles physiopathologiques de la formation des APA (APCC et « two-hit »)

Les mécanismes aboutissant à l'expansion tissulaire ne sont aujourd'hui pas complètement compris. Actuellement, deux modèles physiopathologiques du développement d'un adénome de Conn sont proposés (**figure 20**).

Dans le premier modèle, appelé « **Two-hit model** »[12 31], la prolifération cellulaire corticosurrénalienne résultant d'une suractivation des voies Wnt/β-caténine ou sonic hedgehog, précède l'apparition des mutations somatiques activatrices de la sécrétion d'aldostérone que nous avons abordées précédemment.

Le second modèle, appelé « **APCC** (Aldosterone producing cell clusters) **model** »[12 31], repose sur le développement de petits îlots cellulaires corticosurrénaliens, qui expriment des mutations somatiques impliquées dans l'hypersécrétion d'aldostérone et dont la production de minéralocorticoïde serait de ce fait en partie autonome. L'évolution des APCC vers un adénome producteur d'aldostérone pourrait être ensuite favorisée par l'environnement paracrine.

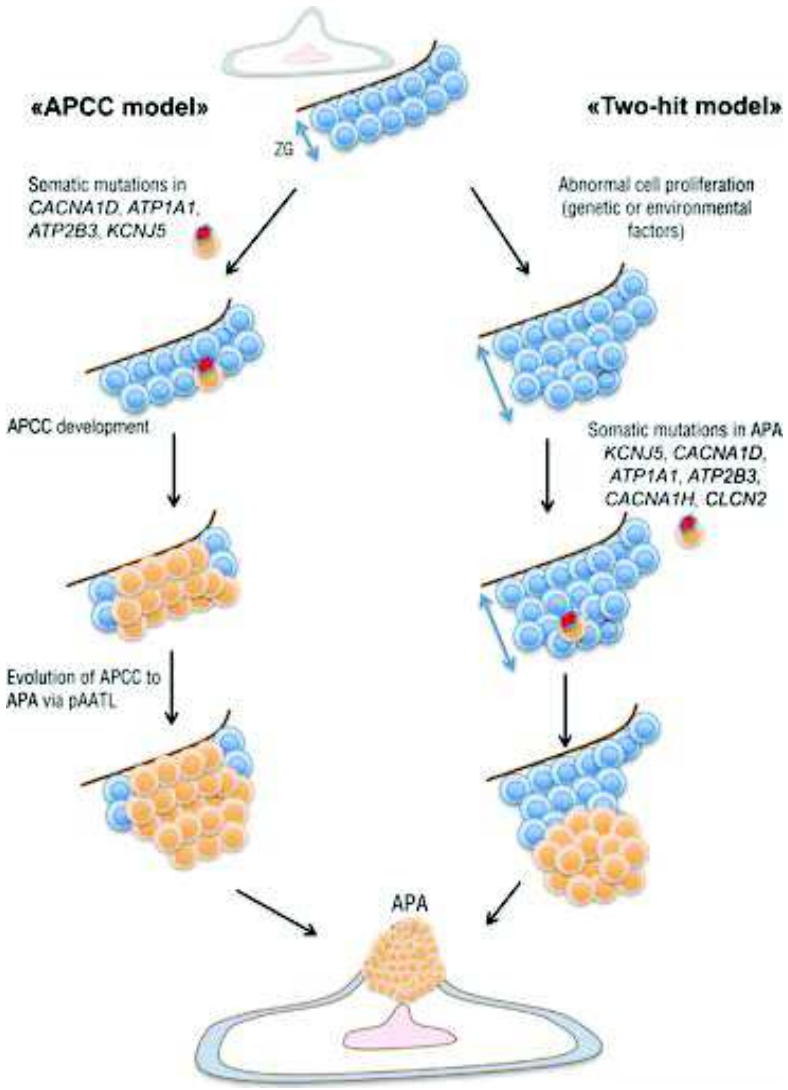


Figure 20 : Modèles physiopathologiques de l'adénome producteur d'aldostérone
Les modèles « Two-hit» et « APCC» sont les deux modèles actuellement proposés pour expliquer la physiopathologie des APA. (D'après Fernandes-Rosa F-L. et al, 2020).

2.3. Diagnostic de l'hyperaldostéronisme primaire

2.3.1. Indications du dépistage

Selon les dernières recommandations françaises[26] [25], il convient de rechercher un HAP s'il existe un des critères suivants :

- HTA de grade 3 (Pression Artérielle Systolique, PAS ≥ 180 mmHg et/ou Pression Artérielle Diastolique, PAD ≥ 110 mmHg) ;
- HTA résistante (PAS ≥ 140 mmHg et/ou PAD ≥ 90 mmHg malgré une trithérapie antihypertensive optimale comprenant un diurétique thiazidique à dose optimale (ou un diurétique de l'anse en cas d'insuffisance rénale) ;
- HTA et hypokaliémie (permanente ou intermittente, spontanée ou induite par un diurétique sans pertes digestives). Notons à ce propos que plusieurs études ont démontré qu'une faible proportion de patients avec un HAP sont hypokaliémiques[25]. Malgré tout, la prévalence de l'hypokaliémie reste plus fréquente dans l'adénome de Conn (48%) que dans l'HAP idiopathique (16,9%)[25].
- Incidentalome surrénalien avec HTA et/ou hypokaliémie.
- HTA avec un retentissement disproportionné sur les organes cibles au regard du niveau tensionnel et de la durée d'évolution de l'HTA.
- HTA du sujet jeune.
- HTA avec un antécédent familial d'HTA précoce ou AVC avant l'âge de 40 ans.
- HTA avec antécédent familial d'HAP au premier degré.

2.3.2. Critères biologiques

2.3.2.1. Test de dépistage

Pour toute suspicion d'HAP, la première étape diagnostique consiste à mesurer le rapport aldostérone/rénine (RAR), de meilleure sensibilité (68 à 94%[27]), et qui présente une valeur prédictive négative proche de 100%[27]. Il est recommandé d'utiliser la mesure de l'aldostérone plasmatique rapportée à celle de la rénine, exprimée soit en activité (ARP) soit en mesure directe (RD)[26]. Le dosage de l'aldostéronurie peut être effectué mais ses résultats peuvent être aléatoires.

Ces mesures doivent être réalisées dans des conditions standardisées[27], c'est-à-dire :

- Le matin, plus de 2h après le lever ;
- En position assise depuis 5 à 15 minutes ;

- En régime normosodé ;
- En normokaliémie ;
- En l'absence d'interférences thérapeutiques significatives avec le SRAA (**figure 21**). Les traitements tels que les IEC/ARA2, les diurétiques, les inhibiteurs calciques dihydropyridiniques et les β-bloquants doivent être interrompus 2 semaines avant l'exploration de l'axe rénine-aldostérone. Les antagonistes du récepteur des minéralocorticoïdes nécessitent d'être suspendus 6 semaines avant les prélèvements. Pendant cette période, le traitement peut alors être relayé par un traitement dit « neutre » (alpha-bloquant, antihypertenseur d'action centrale ou inhibiteur calcique non dihydropyridinique de longue durée d'action) afin de réaliser les dosages hormonaux. D'autres molécules interfèrent avec le SRAA, comme les antihypertenseurs centraux type agoniste α2, les AINS, les inhibiteurs de la recapture de sérotonine (IRS) ou encore les traitements oestroprogestatifs pouvant nécessiter des périodes d'interruption de 6 semaines à 3 mois.

Médications	Aldostérone	Rénine	RAR	Délai d'interruption (en semaines)
Diurétiques thiazidiques	→↑	↑↑	↓ (FN)	2
Diurétiques de l'anse	↑	↑↑	↓ (FN)	2
Antag. Rc minéralocortic.	↑	↑↑	↓ (FN)	6
IEC et Sartan	↓	↑↑	↓ (FN)	2
Inhibiteur de la rénine	↓	↑si RD ↓ si ARP	↑ (FN) ↑ (FP)	6
B-bloqueur	↓	↓↓	↑ (FP)	2
Agoniste α2 central (clonidine)	↓	↓↓	↑ (FP ?)	2 (idéalement)
AINS	↓	↓↓	↑ (FP)	2 (idéalement)
IRS	↑	↑	↓ (FN)	?

Figure 21 : Liste des traitements interférents avec le système rénine-angiotensine-aldostérone
(RAR : rapport aldostérone sur rénine ; FP : faux positif ; FN : faux négatif ; IRS : inhibiteurs de la recapture de sérotonine). (D'après Douillard C. et al, 2016).

Afin d'éliminer les fausses élévations du RAR secondaire à une rénine circulante effondrée, il est recommandé de calculer le RAR uniquement si l'aldostéronémie est supérieure à 240pmol/L (ou 90 pg/mL), et après correction de la réninémie si celle-ci est inférieure au seuil de détection (si RD < 5 mUI/L : majoration à 5mUI/L, et si ARP < 0,2 ng/mL/h : majoration à 0,2 ng/mL/h)[27]. Le facteur de conversion pour l'aldostérone est : 1pmol/L = 1 pg/ml x 2,77, et pour la rénine active : 1mUI/L = 1 pg/mL x 1,6 ou 1,8 (selon les normes du laboratoire (**figure 22**)[27].

	Rénine directe (mUI/L)	**Rénine directe** (pg/mL= CmUI/L)	**Activité rénine plasmatique** (ng/ml/h)	**Activité rénine plasmatique** (pmol/L/mn)
Aldostérone (pmol/L)	64	64xC	830	70
Aldostérone (pg/mL = ng/L)	23	23xC	300	25

Figure 22 : Seuils du rapport aldostérone/rénine (RAR) selon les unités employées et le mode d'expression du taux de rénine (dosage direct ou mesure de l'activité)
L'interprétation du RAR dépend des unités de mesures utilisées et du mode d'expression du taux de rénine. Le seuil du RAR n'est cependant pas encore parfaitement standardisé (les valeurs peuvent différer selon les techniques de dosage employées et les variations extrinsèques). (D'après Douillard C. et al, 2016).

Depuis plusieurs années, certains laboratoires remplacent peu à peu la mesure de l'aldostérone plasmatique en immunoanalyse par la spectrométrie de masse couplée à la chromatographie[48] (**figure 23**). Cette technique est plus spécifique et permet d'identifier avec précision les précurseurs minéralocorticoïdes et glucocorticoïdes, permettant ainsi d'obtenir le profil stéroïdien des tumeurs surrénaliennes. Ces nouvelles méthodes d'analyses ont ainsi permis de mettre en évidence des co-sécrétions de glucocorticoïdes et de minéralocorticoïdes par certains APA (en 2017 par Arlt W. et al[48] [49]). Certaines signatures stéroïdiennes sont par ailleurs associées à un certain type de mutation somatique impliquée dans la physiopathologie des adénomes de Conn[50]. Plusieurs équipes ont même développé des algorithmes prédictifs caractérisant le type de tumeur (adénome ou hyperplasie), voire même prédire la guérison ou non après chirurgie à partir d'un simple stéroïdogramme[51] [52].

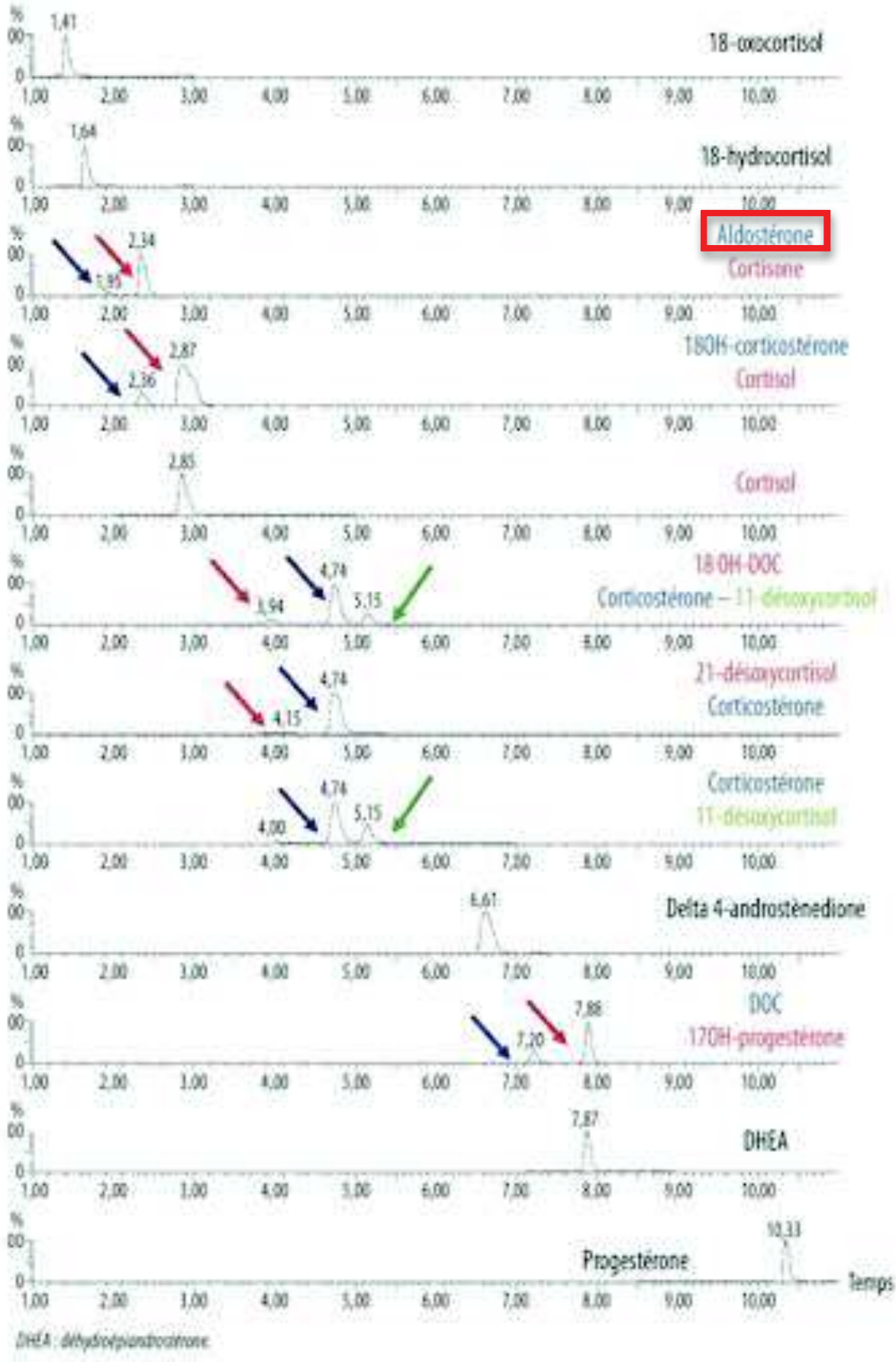


Figure 23 : Profil stéroïdien en spectrométrie de masse
Les différents stéroïdes sont identifiés selon leur abondance (en %) sur l'axe des ordonnées et leur rapport masse sur charge (m/z) sur l'axe des abscisses. (Adapté d'après Baron S., 2018).

2.3.2.2. Confirmation du diagnostic

Le diagnostic d'HAP s'établit selon des critères biologiques, mesurés dans des conditions standardisées (**figure 24**). Les seuils ainsi définis varient selon les unités de mesure utilisées. **Le diagnostic d'HAP est affirmé lorsque le RAR est supérieur au seuil diagnostique (SD) à deux reprises, associé à une aldostéronémie supérieure à 550 pmol/L (ou 200 pg/mL)**[53]. Si le RAR est inférieur au SD à deux reprises, et ou l'aldostéronémie inférieure à 240 pmol/L (ou 90 pg/mL)[53], le diagnostic d'HAP est éliminé sans étape supplémentaire. Si le taux d'aldostérone est intermédiaire, avec deux valeurs de RAR supérieures au SD, un test dynamique de confirmation est indiqué. Ces tests reposent sur la freination de la sécrétion d'aldostérone par une expansion volémique, induite par administration d'une charge sodée intraveineuse ou par Fludrocortisone, ou par l'inhibition de l'enzyme de conversion par Captopril, et enfin par une stimulation de la sécrétion de rénine par un diurétique de l'anse, le furosémide[53]. Le test de charge sodée est recommandé en première intention[53], tandis que le test au captopril est à réaliser en cas de contre-indication à l'expansion volémique, comme dans l'insuffisance cardiaque[53]. Le diagnostic d'HAP est confirmé si l'aldostéronémie n'est pas ou insuffisamment freinée par ces tests dynamiques.

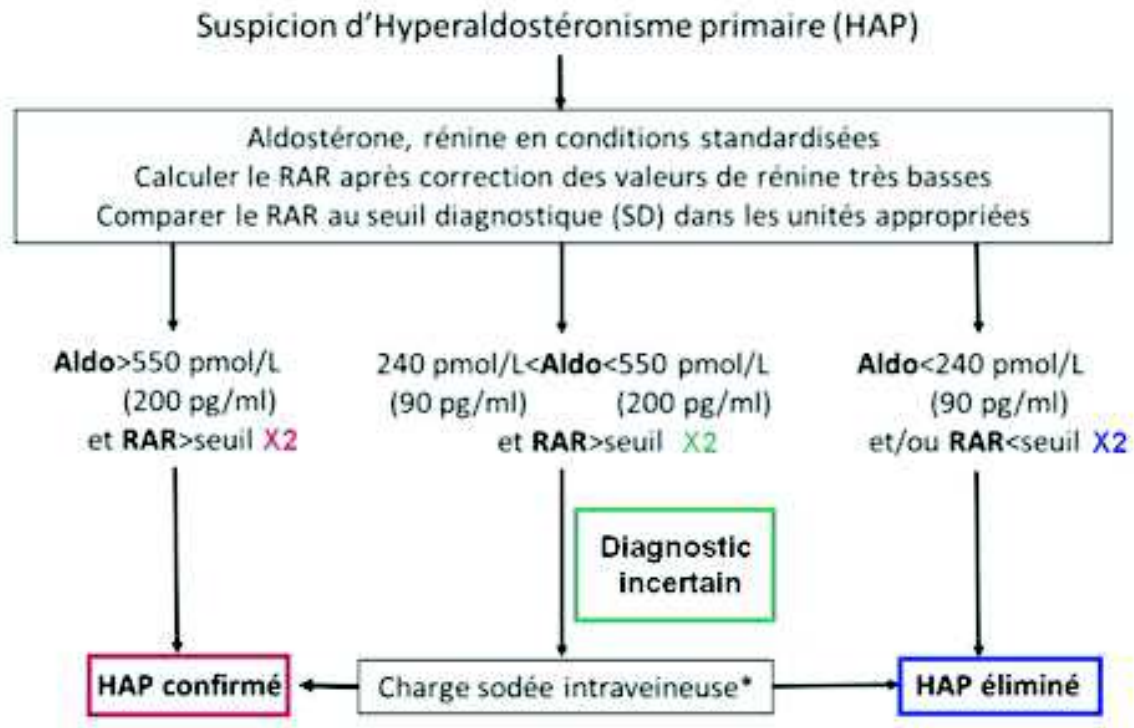


Figure 24 : Diagnostic positif de l'HAP
* Le test au Captopril est à réaliser en cas de contre-indication au test de charge sodée intraveineuse. (Adapté d'après Amar L. et al, 2016).

2.3.3. Diagnostic étiologique – Imagerie topographique

Après avoir confirmé le diagnostic d'HAP selon les critères biologiques précédemment définis, il convient de réaliser une imagerie surrénalienne en coupes fines, le plus couramment par scanner[30] (**figure 25**). L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est en effet de moins bonne résolution et le temps d'acquisition est plus long, ce qui favorise les artéfacts respiratoires[54]. L'IRM est par ailleurs préconisée en cas de contre-indication au scanner[54]. Dans un premier temps, l'imagerie permet de préciser si la lésion surrénalienne est suspecte de malignité, ce qui est le cas si celle ci présente un des critères radiologiques suivants[55] : une taille ≥ 4cm, une densité spontanée > 10 Unités Hounsfield (UH) et un aspect hétérogène. Le corticosurrénalome sécréteur d'aldostérone[56] (production d'aldostérone exclusive ou associée aux glucocorticoïdes) est malgré tout exceptionnel, sa prévalence étant estimée à 1 cas pour 10 millions d'habitants[56]. Une étude plus récente[57] a pu établir les performances diagnostiques de l'imagerie scanner selon des critères radiologiques combinant la taille et la densité. Une lésion est considérée bénigne avec une VPP de 100% si la taille ≤ 30 mm et la densité ≤ 20 UH, ou si la taille ≤ 40 mm avec une densité basale ≤ 15 UH associée à un wash out absolu > 60% et relatif > 40%. Dans le cas de suspicion d'un phéochromocytome, les seuils sont plus élevés, soit respectivement 78% et 53% pour le wash out absolu et relatif[57].

L'objectif du bilan topographique est ensuite de préciser l'aspect des surrénales pour orienter le diagnostic étiologique et conditionner ainsi la prise en charge thérapeutique. En effet, une lésion nodulaire unilatérale de petite taille, isolée, hypodense et à contours bien limités, évoque un adénome de Conn, principale étiologie curable par un traitement chirurgical. A l'inverse, la présence de lésions bilatérales ou l'absence d'anomalie radiologique évidente des surrénales oriente le diagnostic vers une hyperplasie surrénalienne. Toutefois, l'imagerie n'identifie pas systématiquement une hyperplasie ou un adénome uni ou bilatéral, ce qui peut être cause de faux négatifs. L'examen topographique peut aussi révéler des faux positifs, étant donné que les incidentalomes surrénaliens sont assez fréquents (3% de la population générale[12]). La prévalence des incidentalomes non sécrétants augmentent en outre après l'âge de 35 ans[12]. Ainsi, pour établir la latéralisation de la sécrétion d'aldostérone, il est recommandé d'effectuer un cathétérisme veineux des surrénales (KTVS) selon les recommandations nationales et internationales.



Figure 25 : Aspect tomodensitométrique (TDM) d'un adénome de Conn
Coupe de TDM au plan axial, après injection de produit de contraste, montrant une lésion surrénalienne droite mesurant 1,1 cm de diamètre (flèche). (Adapté d'après Shirley Yuk W.L. et al, 2016).

2.3.4. Diagnostic étiologique - Cathétérisme des veines surrénaliennes

Une fois l'imagerie réalisée, les patients candidats à la chirurgie de plus de 35 ans et qui acceptent le principe d'une chirurgie ultérieure en cas de mise en évidence d'une hypersécrétion unilatérale d'aldostérone, bénéficient d'un cathétérisme des veines surrénaliennes (KTVS) (**figure 26**). Il s'agit de l'examen de référence pour préciser le caractère uni- ou bilatéral de la sécrétion d'aldostérone[54]. La technique de réalisation du cathétérisme est complexe et invasive, nécessitant donc un opérateur expérimenté (échec technique dans 5 à 10%[58] et complication sévère dans 1%[58] des cas). Il n'est en outre pas accessible dans tous les centres hospitaliers qui prennent en charge des patients hypertendus. Son principe général est d'évaluer la concentration du minéralocorticoïde dans chacune des deux veines surrénaliennes. Le taux de cortisol est également mesuré de façon concomitante dans les veines surrénaliennes et la veine cave inférieure (VCI) pour éviter les biais d'interprétations, liés notamment à la malposition du cathéter. En pratique, l'examen consiste à introduire deux cathéters dans la VCI jusqu'aux veines surrénales pour prélever du sang de manière simultanée. L'analyse des résultats repose sur le calcul de l'index de sélectivité (IS), qui affirme que le prélèvement veineux est bien surrénalien si la concentration de cortisol de la veine surrénalienne est supérieure à celle de la VCI (souvent IS ≥ 2)[54]. Si cette condition est validée, l'index de latéralisation (IL) peut être calculé en rapportant l'aldostéronémie à la cortisolémie de chaque côté. Si l'IL dépasse un certain seuil (souvent IL ≥ 4[54] [30]), l'hypersécrétion latéralisée

d'aldostérone est confirmée. Les explorations fonctionnelles telles que la scintigraphie au ^{131}I-méthylnorcholestérol[54], de moindre efficacité, ou la tomographie par émission de positions (TEP) au ^{11}C-metomidate ne sont pas recommandées pour cette étape du diagnostic[54]. La recherche d'une procédure diagnostique de latéralisation non invasive conduit malgré tout plusieurs équipes à développer de nouveaux traceurs pour la mise au point de TEP-scans susceptibles d'orienter efficacement la décision thérapeutique.

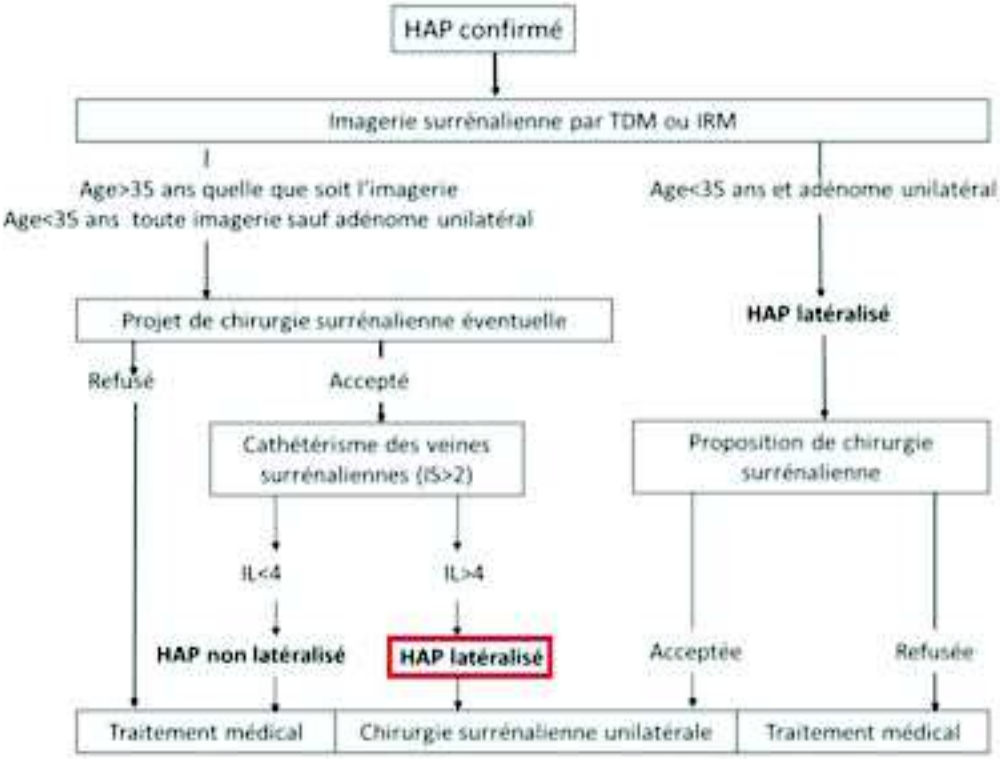


Figure 26 : Conduite à tenir en cas d'hyperaldostéronisme primaire confirmé
Le cathétérisme veineux surrénalien bilatéral est l'examen de référence pour confirmer la présence d'un HAP latéralisé.

L'examen est considéré sélectif si l'index de sélectivité $(IS) = \frac{\text{cortisol}_{\text{(veine surrénalienne)}}}{\text{cortisol}_{\text{(veine cave inférieure)}}} \geq 2$

L'hypersécrétion est latéralisée si l'index de latéralisation (IL) :

$$IL = \frac{\text{aldostérone/cortisol}_{\text{(veine surrénalienne dominante)}}}{\text{aldostérone/cortisol}_{\text{(veine surrénalienne non dominante)}}} \geq 4$$

(Adapté d'après Amar L. et al, 2016).

2.3.5. Anatomopathologie

En 2021, le consensus international HISTALDO[59] (Histopathology of primary aldosteronism) a établi une classification de différentes formes d'HAP à partir des caractéristiques histopathologiques.
Les formes ainsi identifiées à partir de caractéristiques cytomorphologiques (cellules claires ou compactes éosinophiles), et selon la distribution de l'immunomarquage CYP11B2, enzyme clé dans la synthèse d'aldostérone, sont les suivantes (**figure 27**) :

- L'**adénome producteur d'aldostérone** (APA, Aldosterone-Producing Adenoma), correspond à la forme classique de l'HAP unilatéral, mesurant plus de 10 mm de diamètre. Il est composé de cellules claires, de cellules compactes éosinophiles, ou du mélange des deux (comme les adénomes non fonctionnels). La distinction entre l'APA et l'adénome non fonctionnel repose sur la recherche de l'expression de CYP11B2, qui peut être néanmoins hétérogène au sein de l'APA.
- Le **nodule producteur d'aldostérone** (APN, Aldosterone-Producing Nodule), infracentimétrique, présente les mêmes caractéristiques cytologiques que l'APA. Il existe par ailleurs un gradient de l'immunomarquage CYP11B2, d'intensité décroissante de l'extérieur vers l'intérieur.
- Les **micronodules producteurs d'aldostérone** (APM, Aldosterone-Producing Micronodule autrement appelé APCC (Aldosterone-Producing Cell Cluster)) sont des lésions infracentimétriques constituées d'amas cellulaires de la zone glomérulée, positifs pour CYP11B2, localisés sous la capsule surrénalienne. Leur morphologie est similaire aux cellules corticosurrénaliennes saines adjacentes, et s'y associe fréquemment un gradient immunohistochimique, allant de l'extérieur vers l'intérieur. Ces lésions sont également retrouvées au sein des surrénales normales.
- Les **multiples nodules ou micronodules producteurs d'aldostérone** (MAPN ou MAPM, Multiple aldosterone-producing nodule ou micronodule) sont des amas nodulaires ou micronodulaires sécrétant de l'aldostérone. Leur localisation est sous capsulaire, et alterne avec des régions de zone glomérulée intègre. Ces deux formes peuvent coexister au sein d'une même glande surrénale.
- L'**hyperplasie productrice d'aldostérone diffuse** (APDH, Aldosterone-producing diffuse hyperplasia) se définit par une région éparse non circonscrite de cellules de la glomérulée sécrétant de l'aldostérone.

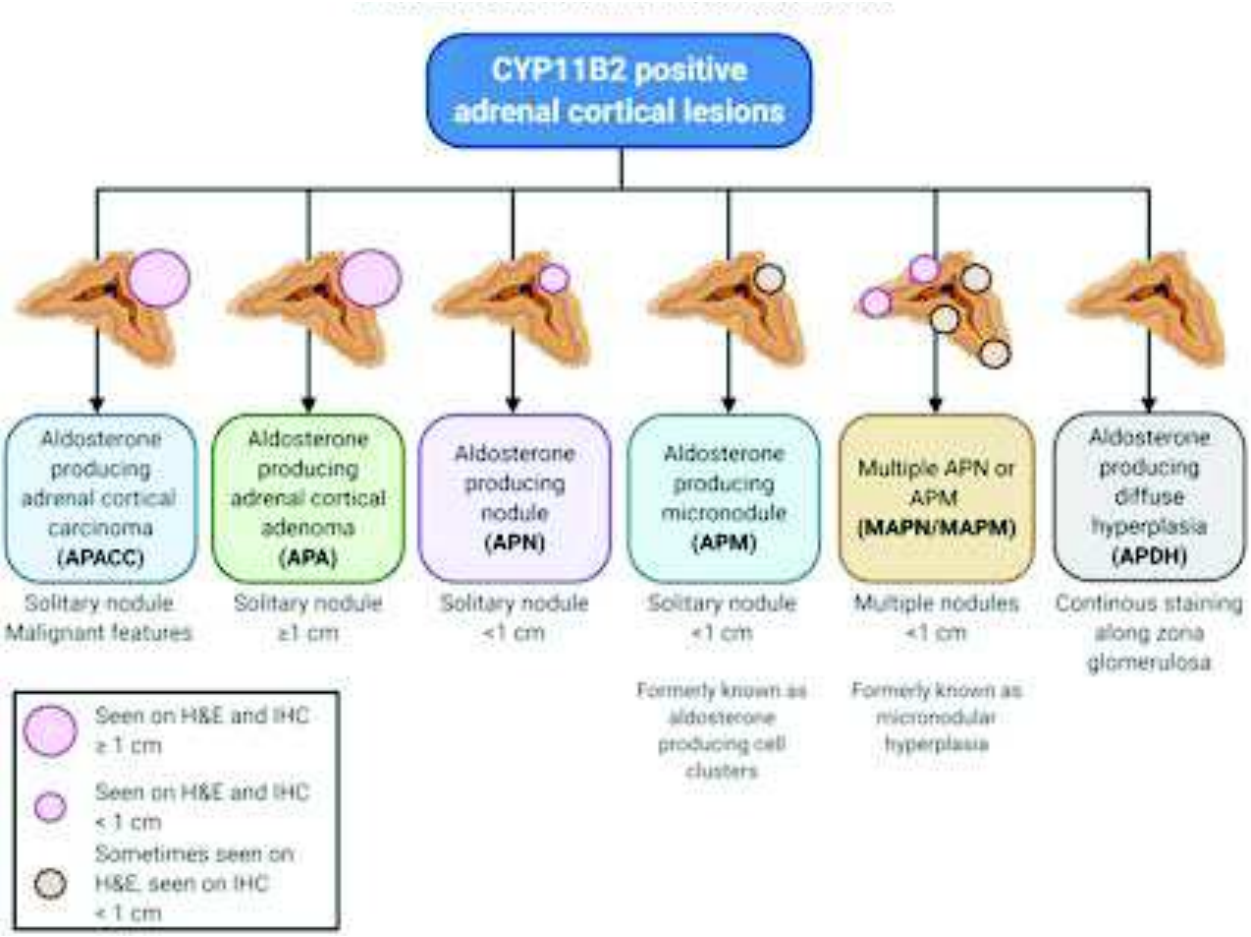


Figure 27 : Formes histologiques de l'hyperaldostéronisme primaire
Les formes supracentimétriques incluent le corticosurrénalome producteur d'aldostérone (APACC) et l'adénome (APA). Les lésions de petite taille comprennent le nodule (APN) et le micronodule (APM ou APCC), ce dernier étant plus difficile à distinguer par la coloration H&E. Si le (micro)-nodule est multifocal, ces lésions définissent alors les multiples (micro)-nodules (MAPM ou MAPN). L'hyperplasie diffuse productrice d'aldostérone (APDH) est caractérisée par une coloration continue glomérulaire de CYP11B2. (H&E : Coloration à l'hématoxyline/éosine, IHC : immunohistochimie de CYP11B2). (D'après Juhlin C.C. et al, 2021).

2.4. Conséquences de l'HAP

L'HAP joue un rôle délétère sur le système cardiovasculaire avec un risque augmenté d'évènements secondaires (cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque hypertrophique ou rythmique et accident vasculaire cérébral), ainsi que sur le système rénal (néphropathie chronique)[10] [60]. Cette observation résulte d'un ensemble de phénomène incluant la rétention hydrosodée, l'inflammation, la dysfonction endothéliale et la fibrose (**figure 13**). Il est en effet établi qu'à niveau tensionnel égal, le remodelage cardiaque est plus sévère et plus fréquent dans le cas d'un HAP que d'une HTA essentielle[61]. L'amélioration du contrôle tensionnel associée à la réduction du taux d'aldostéronémie permet une réversibilité partielle des

phénomènes vasculaires néfastes, ce qui favorise une diminution des évènements cardiovasculaires[62 63].

Par ailleurs, l'excès d'aldostérone a également une action délétère au niveau rénal indépendamment de la pression artérielle. L'HAP favorise en effet une hyperfiltration glomérulaire associée à une excrétion urinaire d'albumine[64]. L'insuffisance rénale chronique est plus fréquente chez les patients atteints d'HAP que chez les patients atteints d'HTA essentielle[65], et peut régresser après traitement[66].

Enfin, l'hyperproduction d'aldostérone semblerait également induire l'apparition d'un syndrome métabolique (hypercholestérolémie, diabète et obésité androïde), favorisé par une insulinorésistance[10 67]. Pour finir, l'hypersécrétion d'aldostérone serait impliquée dans l'apparition de troubles neurocognitifs[68].

2.5. Traitement

L'HAP représente la principale cause curable d'HTA. L'objectif du traitement est triple : corriger l'HTA, prévenir le retentissement direct de l'hypersécrétion d'aldostérone sur les organes cibles, et enfin contrôler la kaliémie. Le projet thérapeutique dépend de la latéralisation sécrétoire. La chirurgie est en effet indiquée dans l'HAP unilatéral, tandis qu'un traitement médical au long cours est proposé dans l'HAP bilatéral.

2.5.1. Chirurgical

Le traitement chirurgical par surrénalectomie totale est indiqué dans les HAP unilatéraux[59]. Il s'agit d'une intervention avec une faible morbimortalité peropératoire en centre spécialisé : la mortalité y est inférieure à 0,5%[69], la morbidité varie entre 5 et 15%[70] (essentiellement dans les suites de complications mineures), et les complications graves sont inférieures à 2%[70], nécessitant une conversion à ciel ouvert dans seulement 3,4% des cas[69]. Le temps opératoire est en moyenne de 1 à 2 heure(s)[70], et la période d'hospitalisation est d'environ 3 jours[71]. Les prises en charges chirurgicales ambulatoires sont possibles en centre spécialisé pour certains cas bien sélectionnés[70].

Le traitement chirurgical supprime la source de l'hypersécrétion d'aldostérone, limitant ainsi les conséquences directes de l'excès de minéralocorticoïde sur l'organisme. La surrénalectomie totale favorise la guérison de l'HTA dans 40%[70], voire de 60% des cas dans certaines séries[30]. L'hypokaliémie, quant à elle, est guérit dans plus de 95 % des cas[71].

Les patients non guéris présentent néanmoins certains bénéfices post-opération. Ils présentent souvent une réduction significative de la pression artérielle de 20 à 40 mmHg[70], permettant ainsi de diminuer le nombre de médicaments anti-hypertenseurs[70].
Seuls 0 à 25%[70] des patients n'obtiennent aucun bénéfice tensionnel apparent après la surrénalectomie[72].

L'évolution parfois dissociée des anomalies cliniques et biologiques après surrénalectomie a cependant amené à distinguer différents critères pour évaluer le bénéfice de la chirurgie. Les **critères PASO** (Primary Aldosteronism Surgical Outcomes)[73 74] définissent en effet le niveau de guérison obtenu après surrénalectomie pour un HAP unilatéral. Une étude multicentrique analysant 380 patients traités par chirurgie d'un HAP unilatéral a été réalisée. La réponse clinique est définie comme étant soit complète, partielle ou absente selon la pression artérielle et l'utilisation de médicaments antihypertenseurs. Ces critères ont une VPP à 84,1% et une VPN à 93,5%[73]. Une proportion importante de patient (35 à 66%[73]) présentent une réponse clinique partielle. L'absence de bénéfice clinique, quant à elle, n'est retrouvée que chez 0 à 32%[73] des patients. Plusieurs éléments influencent les résultats cliniques comme le sexe, l'âge et l'ancienneté de l'hypertension artérielle.
En pratique les critères PASO définissent de manière spécifique un niveau de guérison clinique et biologique complet, partiel ou absent (**figure 28**). Par exemple, la guérison clinique[74] est dite complète si l'HTA est totalement résolutive après l'arrêt des médicaments antihypertenseurs. La pérennisation des anomalies tensionnelles s'observe en particulier en cas de longue durée d'évolution antérieure de l'hypertension artérielle responsable d'un remodelage vasculaire. La guérison biologique[74], quant à elle, est obtenue dans 94%[74] des cas, et se définit par la normalisation persistante de la kaliémie et du rapport aldostérone/rénine.

Guérison clinique	
Complète	◆ Pression artérielle normale sans antihypertenseur
Partielle	◆ Pression artérielle diminuée ou inchangée ET réduction des antihypertenseurs **OU :** ◆ Pression artérielle diminuée ET antihypertenseurs inchangés
Absente	◆ Pression artérielle inchangée ou élevée avec au moins le même traitement
Guérison biologique	
Complète	◆ Normokaliémie ET normalisation du RAR ou test de charge sodée freiné
Partielle	◆ Normokaliémie ET élévation du RAR avec : • Réduction de l'aldostérone plasmatique > 50% **OU** • Test de charge sodée non freiné mais amélioré
Absente	◆ Hypokaliémie persistante (si présente avant chirurgie) **ET/OU :** ◆ RAR élevé **ET/OU :** ◆ Test de charge sodée non freiné

Figure 28 : Critères de guérison clinique et biologique de l'hyperaldostéronisme primaire
Le niveau de guérison est variable et tient compte d'éléments cliniques et paracliniques définit à partir des critères PASO. (RAR : rapport aldostérone/rénine). (Adapté d'après Miller S. et al, 2017).

2.5.2. Médical

Dans les formes d'HAP non latéralisées, et/ou lorsque la surrénalectomie est impossible ou refusée par le patient, un traitement médical par antagoniste du récepteur minéralocorticoïde peut être proposé au long cours[75] [35]. Les patients avec un projet chirurgical peuvent également bénéficier d'un traitement médical en amont de la chirurgie.

La **Spironolactone** est la molécule de référence. Elle agit en bloquant la fixation de l'aldostérone ou de tout autre corticostéroïde sur le RM. Elle limite ainsi les effets délétères de l'aldostérone, incluant notamment l'action fibrosante de l'hormone sur le système cardiovasculaire. La Spironolactone a également des propriétés antiandrogènes et progestatives, responsables de nombreux effets indésirables s'avérant dose-dépendants. Elle peut de ce fait induire une gynécomastie, une dysfonction érectile chez l'homme, et des dysménorrhées chez la femme[30].

En cas d'intolérance à cette molécule ou en cas d'hypokaliémie réfractaire, il est fréquent d'utiliser l'**Amiloride** (10 à 40 mg par jour[75]), diurétique épargneur potassique exerçant un effet bloquant sur le canal ENaC, en association ou non à une plus faible dose de Spironolactone[30].

Cependant, cette classe n'a pas fait preuve de protection cardiovasculaire efficace sur le long terme du fait de l'absence d'effet anti-minéralocorticoïde[10].

L'**Eplérenone**, quant à elle, est une molécule antagoniste plus sélective du RM, générant moins d'effets secondaires que la Spironolactone. Elle est donc utilisée comme alternative thérapeutique en cas d'intolérance à la Spironolactone, ou en cas d'inefficacité de l'Amiloride. Cependant l'Eplérenone exerce un effet antihypertenseur plus faible que la Spironolactone, comme démontré dans une étude multicentrique randomisée : PAS/PAD diminuée de -10/-6 mmHg sous Eplérenone et -27/-13 mmHg sous Spironolactone après 16 semaines de traitement[76].

En outre, chez les patients avec HAP traités médicalement, le risque cardiovasculaire paraît inversement corrélé au taux de rénine plasmatique. La persistance d'un taux abaissé sous traitement est associée à un important risque cardiovasculaire, alors que les traitements à fortes doses d'antagonistes du RM qui conduisent à l'élévation de la réninémie ne sont pas associés à un tel sur-risque. Il paraît donc important de maintenir un blocage efficace du RM pour assurer une protection cardiovasculaire efficace, le taux de rénine pouvant être utilisé pour évaluer la qualité de l'inhibition du RM[77 78].

D'autres antihypertenseurs non spécifiques de type diurétiques thiazidiques ou inhibiteurs calciques dihydropyridiniques peuvent être utilisés comme alternative thérapeutique[75]. Ces derniers agissent comme antagoniste compétitifs du RM et bloqueurs du recrutement de co-activateurs, et sont dès lors responsables d'une inhibition de l'expression des gènes induits par l'aldostérone[75]. Des inhibiteurs de l'aldostérone synthase ont été développés mais posent des problèmes de sélectivité imparfaite, et sont à l'origine d'une réduction de la synthèse de cortisol (par inhibition de la 11-βhydroxylase) et d'accumulation de précurseurs stéroïdiens minéralocorticoïdes.

2.5.3. Comparaison des traitements

La surrénalectomie est plus efficace que le traitement médical pour l'HAP unilatéral en termes de conséquences cardiovasculaires[79 80], de qualité de vie[81] et de mortalité toutes causes confondues[82] (**figure 29**). A cet égard, la comparaison de cohortes de patients atteints d'HAP avec des hypertendus essentiels à niveau tensionnel égal a fourni des informations intéressantes[77 78]. Ainsi, les patients atteints d'HAP sous traitement médical montrent une augmentation du risque cardiovasculaire (augmentation de 93% du risque de fibrillation atriale,

de 26% de diabète et 34% de mortalité[77]), alors que les patients avec HAP traités par chirurgie présentent un risque cardiovasculaire similaire à celui des hypertendus essentiels.

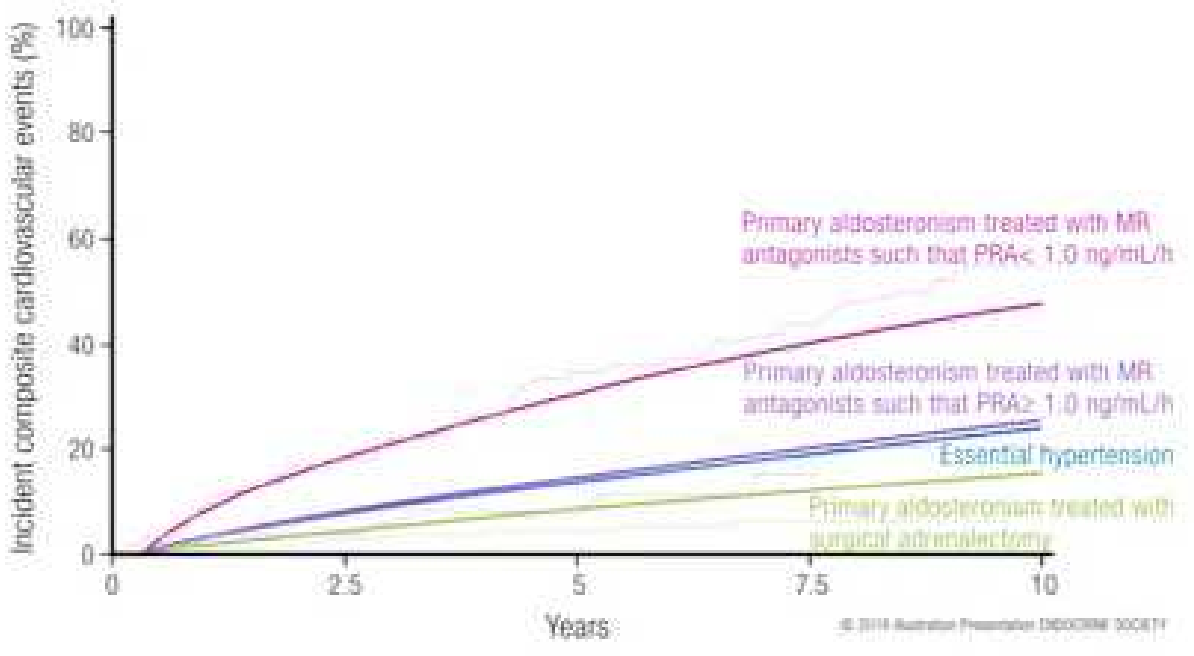


Figure 29 : Comparaison du traitement médical versus chirurgical
Le traitement chirurgical est le plus efficace en terme de réduction de l'incidence des évènements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, fibrillation atriale, accidents vasculaires cérébraux et insuffisance cardiaque) et de la mortalité. Les évènements cardiovasculaires de l'HAP sous antialdostérone avec rénine devenant détectables ont la même incidence que ceux de l'HTA essentielle. (D'après Vaidya A. et al, 2018).

3. Evolution de la sécrétion d'aldostérone après chirurgie d'un adénome de Conn

3.1. L'hypoaldostéronisme

En 1957, Hudson décrit pour la première fois l'hypoaldostéronisme sélectif[83], correspondant à un déficit isolé de la sécrétion d'aldostérone. Ce déficit, dont la prévalence et l'incidence restent encore mal définies, provoque une hyperkaliémie avec acidose métabolique hyperchlorémique[83]. La résistance périphérique à l'action de l'aldostérone qui entraîne les mêmes conséquences[84], doit être considéré comme un diagnostic différentiel, le niveau d'aldostéronémie étant alors élevé. Le taux de rénine est variable mais le plus souvent effondré au cours de l'hypoaldostéronisme sélectif[83]. Les principaux mécanismes en causes peuvent être liés à une atteinte de la synthèse ou de la commande de la sécrétion d'aldostérone.

En conséquence, l'hypoaldostéronisme peut se rencontrer dans différentes situations pathologiques[83 84] :

- En cas de synthèse déficiente de l'aldostérone. L'hypoaldostéronisme s'accompagne alors d'un hyperréninisme réactionnel : il peut être lié à un déficit en l'aldostérone synthase, au stress métabolique, aux molécules interférant avec le SRAA et au retard de la récupération fonctionnelle de la glande surrénale restante après surrénalectomie pour HAP.
- En cas de défaut de stimulation par le SRAA. Il s'agit alors d'un hypoaldostéronisme hyporéninémique, dépendant du SRAA : il existe des formes congénitales et acquises comme le diabète sucré, certaines néphropathies, la neuropathie autonome, la drépanocytose, l'infection VIH et certains médicaments (AINS, bloqueurs du SRAA, anticalcineurines et les inhibiteurs de COX 2). Dans ces situations, il n'est pas certain que la seule inhibition du SRAA suffise à expliquer l'hypoaldostéronisme, comme le suggère le phénomène classique d'échappement de l'aldostérone au cours des traitements prolongés par les bloqueurs du SRAA. Il paraît vraisemblable que la réduction de la sécrétion d'aldostérone relève à la fois de l'hypofonctionnement du SRAA et de l'hypoactivité d'un autre facteur stimulant. La commande nerveuse de la zone glomérulée, qui est responsable d'un tiers de la production d'aldostérone, est vraisemblablement impliquée, comme l'indique d'ailleurs le syndrome d'hypoaldostéronisme hyporéninémique observé au cours de la neuropathie autonome.

Dans notre travail, nous allons principalement nous intéresser à l'hypoaldostéronisme survenant après une surrénalectomie totale d'un HAP unilatéral.

3.2. Evolution de la sécrétion d'aldostérone après surrénalectomie unilatérale

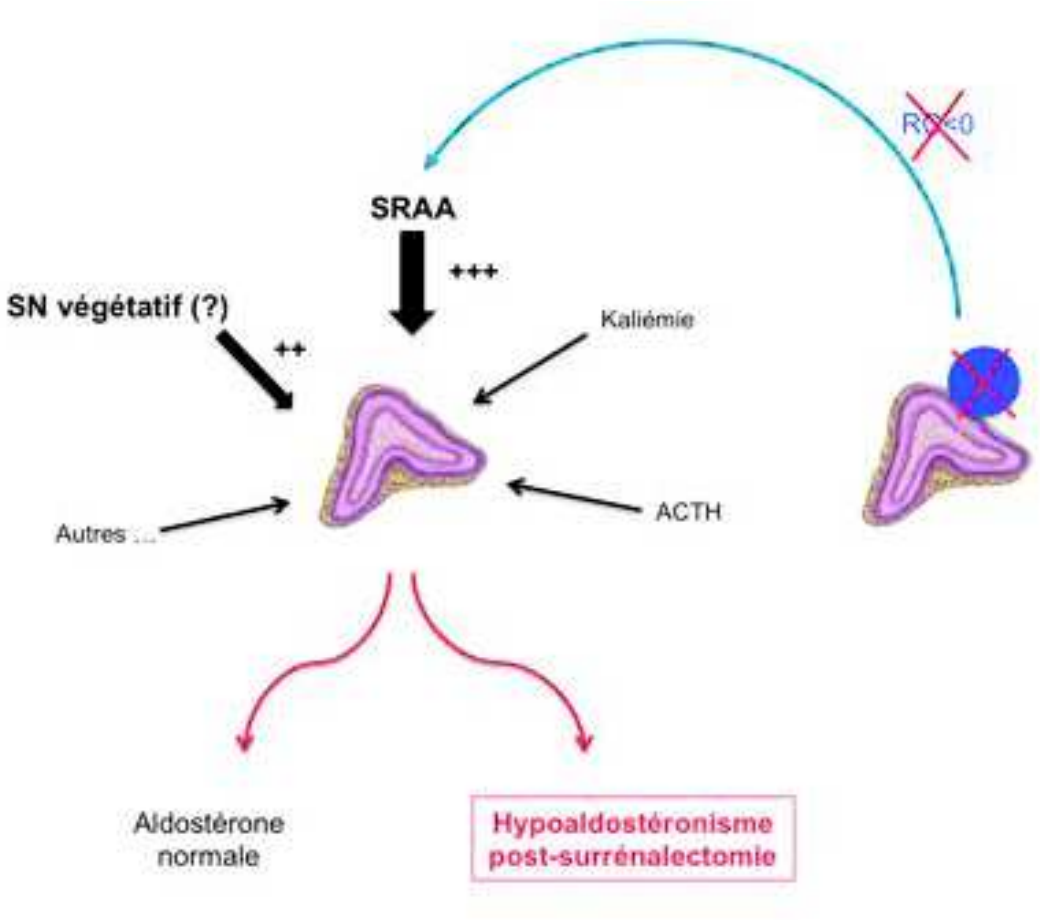
Après surrénalectomie pour HAP latéralisé, la majorité des patients présente en post-opératoire précoce une aldostéronémie normale contrastant avec une rénine circulante effondrée, celle ci étant liée à la répression fonctionnelle du SRAA par la période antérieure d'HAP, régressant ensuite en quelques semaines[85 86].

Néanmoins, il se constate quelques cas d'**hypoaldostéronisme** post-surrénalectomie. Le profil biologique observé est alors le suivant : **aldostéronémie basse**[84 87 88] et **rénine effondrée**[84], puis **élevée**[84] après la levée de l'inhibition du SRAA. Le seuil diagnostique utilisé pour l'aldostéronémie correspond à la norme inférieure du laboratoire[88]. Cet état d'insuffisance minéralocorticoïde fonctionnelle est retrouvé chez environ 15 à 30%[70] des patients opérés d'un APA, indépendamment de la prise préopératoire de Spironolactone[87 89]. En pratique clinique,

l'hypoaldostéronisme doit être suspecté devant une élévation inexpliquée de la kaliémie[87 90 91 92] après la chirurgie.

L'équipe de Fischer E. et al[87] a mis en évidence une corrélation positive entre l'hyperkaliémie post-opératoire et le taux abaissé d'aldostéronémie, pouvant être transitoire ou persistant.

Cet état d'hypoaldostéronisme retrouvé chez certains patients pourrait ainsi être favorisé par une anomalie de la commande nerveuse du cortex surrénalien.



Hypothèse : Hypoaldostéronisme post-surrénalectomie, rôle de la commande nerveuse ?

L'hypersécrétion d'aldostérone par l'adénome producteur d'aldostérone exerce un rétrocontrôle négatif (RC<0) sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Le rôle régulateur de la production d'aldostérone par le potassium et l'ACTH est mineur et fluctuant.

La surrénalectomie supprime la source d'hypersécrétion d'aldostérone, induisant une levée d'inhibition sur le SRAA. Ce mécanisme n'est cependant pas immédiat car la rénine circulante continue à être effondrée pendant quelques semaines après la surrénalectomie. Le taux d'aldostérone plasmatique reste néanmoins dans les normes dans la majorité des cas, vraisemblablement sous l'effet de la stimulation de la zone glomérulée par le système nerveux (SN). On observe plus rarement un hypoaldostéronisme post-opératoire, suggérant alors un défaut de la commande nerveuse du cortex surrénalien, venant s'ajouter à l'hypofonctionnement du SRAA.

Objectif de travail

L'ensemble des données de la littérature[87] [90] [91] [92] fait état de cas d'hyperkaliémie post-surrénalectomie totale chez des patients présentant un hyperaldostéronisme primaire.
L'équipe de Fischer E. et al[87] a montré que ces patients présentent un hypoaldostéronisme majoritairement résolutif, mais pouvant persister dans près de 5 % des cas, ce qui nécessite alors un traitement par fludrocortisone pendant plusieurs mois. Les mécanismes impliqués dans ce déficit fonctionnel de sécrétion d'aldostérone sont mal connus.

Les données issues des travaux de notre équipe (INSERM U1239, Université de Rouen) ont montré que la sécrétion d'aldostérone par la glande surrénale humaine est soumise à un contrôle nerveux stimulant impliquant la substance P et le récepteur NK1. Nous formulons donc l'hypothèse selon laquelle, l'hypoaldostéronisme post opératoire serait dû à un défaut de la commande nerveuse surrénalienne, l'activité du SRAA étant par ailleurs toujours freinée au cours des premières semaines qui suivent la chirurgie surrénalienne.

Pour répondre à cette question, mon travail a tout d'abord consisté à décrire et étudier les différentes caractéristiques (cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques) des patients en hypoaldostéronisme post-surrénalectomie, au sein d'une large cohorte de patients opérés pour hyperaldostéronisme primaire. Les données recueillies rétrospectivement ont été comparées à un groupe contrôle (patients avec aldostéronémie post opératoire normale). L'objectif secondaire a été de rechercher des caractéristiques susceptibles d'orienter vers une atteinte neurovégétative associée.

Matériels et méthodes

1. Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, rétrospective et monocentrique, menée au sein du centre d'hypertension artérielle de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) à Paris, entre la période du 1er janvier 2016 au 31 mars 2021.
Nous avons également étudié les données du CHU de Rouen entre le 1er janvier 2001 et le 1er janvier 2021, que nous avons finalement exclues de l'analyse statistique car l'effectif de patients était trop faible, par l'absence de dosage systématique d'aldostérone, comme indiqué dans les dernières recommandations[74].

2. Population

2. 1. Critères d'inclusion

Etait inclus :

- tout patient avec diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire dont la latéralisation sécrétoire a été confirmée au KTVS ;
- ayant bénéficié d'une surrénalectomie unilatérale entre le 01.01.2016 et le 31.03.2021 ;
- présentant un taux d'aldostérone inférieur à la norme du laboratoire dans les 6 mois post opératoire pour constituer le groupe hypoaldostéronisme, et dans les normes du laboratoire pour constituer le groupe témoin (**figure 30**) ;
- présentant un taux de rénine inférieur à la norme basse du laboratoire dans les 6 mois de la surrénalectomie (inférieur à 10 mUI/L en position couchée, et 11 mUI/L en position assise).

2. 2. Critères de non inclusion

Etait exclus :

- les patients avec un hyperaldostéronisme primaire latéralisé non opéré ;
- les patients opérés sans hyporéninisme post opératoire ;
- les patients avec absence de suivi disponible après surrénalectomie unilatérale.

3. Critères de jugement

3. 1. Principal

Le critère de jugement principal intéresse la description des caractéristiques (cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques) des patients avec un hypoaldostéronisme post surrénalectomie.

3. 2. Secondaires

Nous nous attacherons dans un second temps à confronter nos deux groupes de patients opérés afin d'identifier les facteurs qui peuvent favoriser l'apparition d'un hypoaldostéronisme.

4. Etude des caractéristiques

Au sein de l'HEGP, le diagnostic d'HAP latéralisé a été réalisé selon les recommandations, avec mesure de l'aldostérone et de la rénine plasmatique, et ce à deux reprises et sous traitement neutre pour établir le RAR. Les patients ayant obtenus des dosages hormonaux en zone intermédiaire ont nécessité un test de charge sodé. Par ailleurs, l'aldostéronurie a été mesurée pour la majorité des patients. Un bilan topographique par scanner des surrénales et une évaluation de la latéralisation sécrétoire par cathétérisme veineux surrénalien ont également été réalisés.
Après surrénalectomie, des patients ont bénéficié d'un dosage de l'aldostérone, de la rénine et du potassium plasmatique entre J1 et J3, à l'initiative du service d'urologie. Par la suite leur consultation de suivi a eu lieu à 1 mois après chirurgie au sein du service d'hypertension artérielle, où les dosages ont été réalisés. Enfin, post 6 mois, un bilan est systématiquement réalisé en HDJ, avec ou sans traitement antihypertenseur, avec dosage hormonal statique et test dynamique.

Nous avons ainsi recueilli pour chaque patient - lorsque cela était possible - les paramètres suivants :

- **Clinique** :
    - âge ;
    - sexe ;
    - IMC pré et post opératoire ;
    - pression artérielle systolique maximale pré opératoire ;
    - durée d'évolution de l'HTA ;

- nombre de traitement antihypertenseur pré et post opératoire indiqué par un score allant de 0 à 6 parmi les IEC, les ARA2, les bétabloquants, les inhibiteurs calciques, les diurétiques, les centraux et les alphabloquants ;
- antécédents (diabète, tabac, complications cardiovasculaires, pathologies respiratoires (syndrome d'apnée obstructif du sommeil (SAOS) et asthme), antécédents neurologiques, antécédents faisant suspecter une atteinte neurovégétative indirecte, tels que les maladies auto-immunes, la dysfonction érectile, l'hypotension orthostatique, et l'éthylisme chronique) ;
- pression artérielle systolique et diastolique à 6 mois post opératoire.

- **Biologique** :
  - aldostérone et activité rénine plasmatique moyenne pré et post opératoire (dans les 6 mois) ;
  - rapport aldostérone/rénine moyen sous traitement neutre pré opératoire ;
  - aldostéronurie des 24 heures pré et post opératoire ;
  - aldostérone plasmatique après un test de charge sodée pré et post opératoire ;
  - potassium plasmatique pré et post opératoire ;
  - fonction rénale selon MDRD pré et post opératoire ;
  - natriurèse à 6 mois post opératoire.

- **Morphologique** :
  - description topographique des glandes surrénales au scanner :
    - type de lésion (nodule ou hyperplasie) ;
    - diamètre maximal ;
    - et densité spontanée.
  - cathétérisme des veines surrénaliennes :
    - côté de latéralisation ;
    - index de latéralisation mesuré par le calcul du rapport aldostérone/cortisol ;
    - taux brut d'aldostérone ;
    - index de suppression controlatéral (CSI) calculé par le rapport de l'aldostérone/cortisol du côté non latéralisé sur celui de la veine fémorale, en considérant que les valeurs de la veine fémorale sont égales à la VCI (car les données VCI étaient insuffisantes) :

$$CSI \quad \frac{\text{aldostérone/cortisol}_{\text{(côté non dominant)}}}{\text{aldostérone/cortisol}_{\text{(veine cave inférieure)}}}$$

- masse ventriculaire gauche pré et post opératoire évaluée à l'ETT avec évaluation de la présence ou non d'une hypertrophie du ventricule gauche (présence d'une HVG chez la femme à partir de 95 g/m² et chez l'homme à partir de 115 g/m²).

- **Histologique,** à partir des comptes rendus post opératoires :
  - nature de la lésion (adénome ou hyperplasie) ;
  - diamètre maximal de l'adénome ;
  - aspect du tissu adjacent (nodulation, hyperplasie et myélolipome associé ou non).

- **Evaluation de la guérison clinique et biologique selon les critères PASO** (comme défini précédemment, **figure 28**).

5. Techniques de dosage

5. 1. L'aldostérone

Le dosage de l'aldostérone plasmatique a été réalisé par une méthode d'**immunodosage**, via CLIA (Automated Chemiluminescence Immunoassays) sur automate Liaison DiaSorin pour la période du 07.12.2014 au 15.03.2016 (jusqu'au 25.04.2018 pour le dosage urinaire mesuré systématiquement après hydrolyse acide à pH 1). Les seuils diagnostic d'HAP ainsi définis (**figure 27**) sont les suivants : **RAR à 64 pmol/mUI**, et **aldostéronémie à 550 pmol/L**.

La **chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem** (LC-MS/MS) est ensuite utilisée (depuis le 16.03.2016 et à partir du 26.04.2018 pour l'aldostéronurie). Les concentrations d'aldostérone obtenues par LC-MS/MS sont beaucoup plus basses (environ 20 à 30%[93]). Les seuils diagnostiques (**figure 27**) ont donc été adaptés avec notamment un seuil de **RAR fixé à 46 pmol/mUI** (sensibilité de 100%[93] avec spécificité de 93,4%[93] pour distinguer une HTA essentielle d'un HAP latéralisé, et sensibilité de 94,4%[93] avec spécificité de 93,9%[93] pour dépister l'ensemble des cas d'HAP). **L'aldostérone circulante** quant à elle se définit par un **seuil de 360 pmol/L** (sensibilité de 90,5%[93] et spécificité de 95,1%[93]).
Cette technique mesure l'aldostérone de manière plus spécifique en caractérisant le profil stéroïdien devant l'absence de réactions croisées entre les précurseurs, les métabolites et les stéroïdes hybrides. La sensibilité et la reproductibilité entre les différents appareillages sont également plus performantes.

La limite basse de quantification pour l'immunodosage et la LC-MS/MS est de 40 pmol/L.

Notons également que l'aldostérone plasmatique est considérée comme freinée après un test de charge sodée si celle-ci est inférieure à 139 pmol/L, indépendamment de la technique de dosage.

		Immunodosage	Spectrométrie de masse
Aldostérone plasmatique (pmol/L)	Position couchée	100-440	50-340
	Position assise	150-500	70-360
Seuil RAR (pmol/mUI)		64	46

Figure 30 : Normes du dosage de l'aldostérone utilisées au sein de l'Hôpital Européen Georges Pompidou
La spectrométrie de masse représente le gold standard pour la mesure de l'aldostérone. Les dosages sont plus précis ce qui explique des seuils plus bas d'environ 20 à 30%.
(RAR : Rapport aldostérone/rénine)

Dans notre étude, les dosages d'aldostéronémie (majoritairement en position assise) et l'aldostéronurie ont été pour la plupart mesurés par LC-MS/MS. Une minorité d'immunodosages plasmatiques en position couchée - ou urinaire - ont ainsi été convertis en spectrométrie de masse après application d'une réduction de 25% que nous avons défini, sachant que ces dosages sont 20 à 30% plus bas.

Cela concerne donc 5 dosages pré opératoire et 1 dosage post opératoire pour le groupe hypoaldostéronisme avec hyporéninisme, et seulement 7 dosages pré opératoire pour le groupe normoaldostéronisme avec hyporéninisme.

5. 2. La rénine

Le dosage de la rénine est réalisé par CLIA (Automated Chemiluminescence Immunoassays) sur automate Liaison DiaSorin depuis 2006, dont la limite de quantification ainsi définie est de 1 mUI/L. Les normes sont comprises entre **10 et 25 mUI/L en position couchée**, et **11 et 33 mUI/L en position assise**. La norme inférieure du laboratoire selon la posture a été utilisée pour inclure les patients dans notre étude. Enfin, étant donné que la majorité des dosages a été réalisé en position assise pour les patients, nous avons extrapolé les résultats couchés en « assis » pour la méthode statistique.

Cela concerne donc 5 dosages pré opératoire et 1 dosage post opératoire pour le groupe hypoaldostéronisme avec hyporéninisme. Tous les dosages ont été réalisés en position assise pour le groupe normoaldostéronisme avec hyporéninisme.

5. 3. La kaliémie

La mesure du potassium circulant est réalisée sur plasma héparine avec un automate Beckman. Les normes sont comprises entre 3,4 à 4,5 mmol/L. Le dosage du potassium a ainsi été mesuré lors de l'hypoaldostéronisme, et lors du bilan à 6 mois post opératoire pour le groupe en normoaldostéronisme.

6. Ethique

Cette étude a reçu un avis favorable du Comité d'Ethique pour la Recherche sur Données Existantes du CHU de Rouen le 30.08.2021. Par ailleurs, au sein de l'HEGP les patients ont signés le protocole d'inclusion COMETE (Collection biologique et tumorale pour la recherche translationnelle sur les tumeurs et hyperplasies de la surrénale et les paragangliomes).

7. Analyses statistiques

L'étude des caractéristiques de notre population a nécessité une analyse univariée.
Les variables qualitatives ont été analysées par un test de chi-2 ou par un test de Fischer lorsque l'effectif était inférieur à 5.
Les variables quantitatives ont été analysées par un test de Student.
Une différence était considérée comme significative pour une valeur de p inférieure ou égale à 0,05.
Le logiciel utilisé pour l'analyse statistique est STATA v15.0.

Résultats

1. Caractéristiques de la population

1. 1. A l'Hôpital Européen Georges Pompidou

341 patients ayant bénéficié d'un test de charge sodée sur la période du 1er janvier 2016 au 31 mars 2021 ont été évalués (**figure 31**).

182 patients ont été exclus pour les raisons suivantes :

- absence d'HAP ;
- présence d'un HAP avec refus ou absence d'indication chirurgicale ;
- rupture de suivi.

En pratique, 159 patients présentaient un HAP latéralisé traité par surrénalectomie. Parmi ces patients, 61 présentaient un hyporéninisme post surrénalectomie :

- 28 patients étaient en hypoaldostéronisme, dont 24 persistants et 4 résolutifs à 6 mois de la chirurgie ;
- 33 patients en normoaldostéronisme, constituant notre groupe témoin.

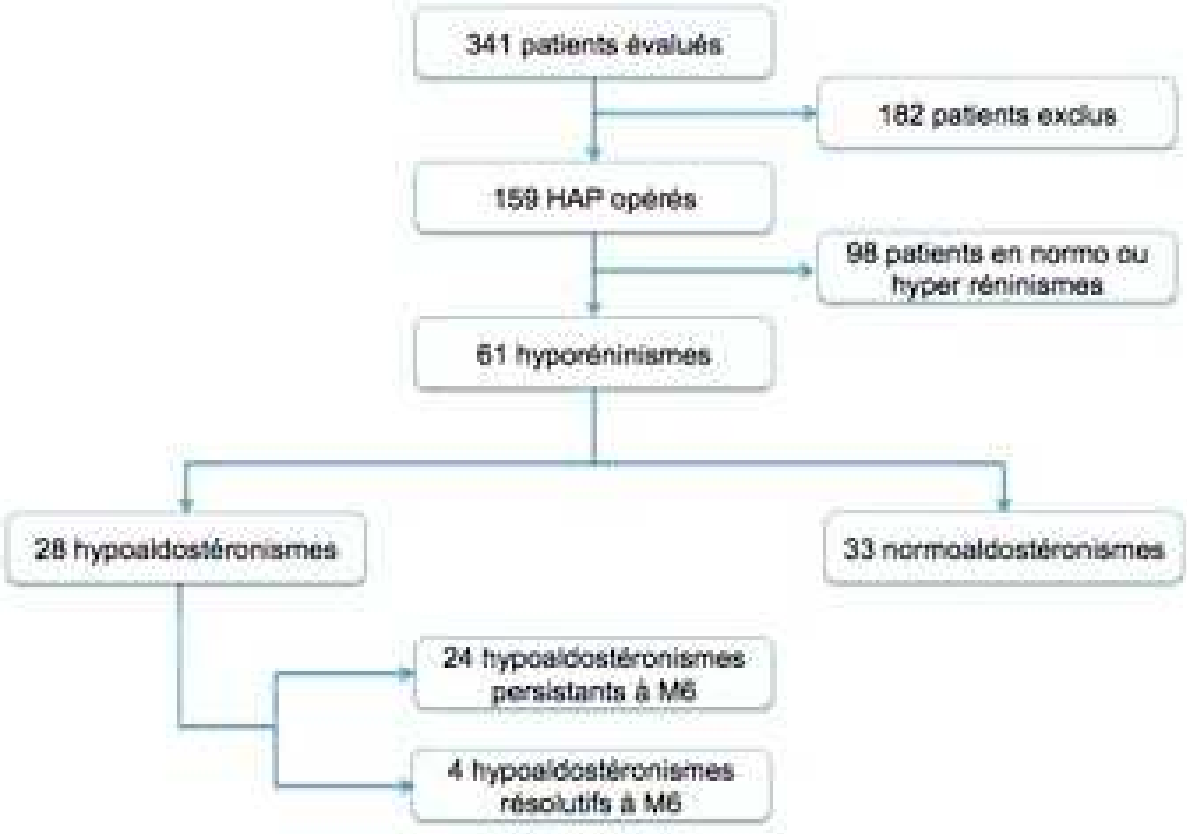


Figure 31 : Diagramme de flux des patients au cours de l'étude à l'HEGP

1. 2. Au CHU de Rouen

194 patients ont été évalués entre le 1er janvier 2001 et le 1er janvier 2021 (**figure 32**).
80 HAP ont bénéficié d'une surrénalectomie.
2 cas d'hypoaldostéronisme ont été identifiés. Compte tenu du faible effectif et des données manquantes, ces patients ont été exclus de notre étude.

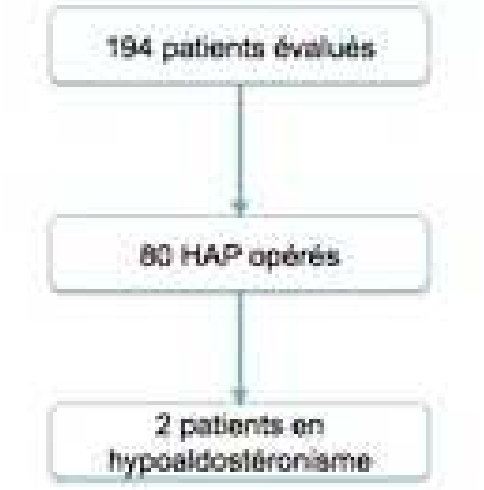


Figure 32 : Diagramme de flux des patients au cours de l'étude à Rouen

2. Description des patients en hypoaldostéronisme-hyporéninisme post opératoire

2. 1. Caractéristiques cliniques

Les patients étudiés (**tableau 1**) sont majoritairement des hommes (61%) âgés de plus de 40 ans (47,8 ± 9,6 ans) avec une HTA évoluant depuis environ 8,2 ± 7,1 ans et dont la PAS maximale atteinte est estimée à 202 ± 22 mmHg. Le traitement comprend en moyenne 2,7 ± 1,2 anti-hypertenseurs.

Les patients de la cohorte présentent un surpoids avec un IMC pré opératoire à 27,8 ± 4,9 kg/m² et post opératoire à 28,1 ± 4,8 kg/m².

57 % des patients ont présenté des complications cardiovasculaires, notamment sévères :

- 36 % d'atteintes aiguës : 2 urgences hypertensives correspondant à 2 crises aiguës, 6 rétinopathies hypertensives, 1 ictus mnésique et enfin 1 accident vasculaire cérébral transitoire.

- 21 % d'atteintes chroniques : 5 cardiopathies dont 2 d'origine hypertensive avec notamment 62 % de patients présentant une HVG pré opératoire, 1 ischémique, 1 rythmique et 1 dilatée et 1 insuffisance rénale chronique vasculaire de stade 3A ;

Nous n'avons pas répertorié de patients présentant une atteinte neurovégétative connue. Toutefois 39 % d'entres eux présentent des pathologies pouvant s'intégrer dans une atteinte du système nerveux végétatif. Cela concerne en effet 5 patients présentant un diabète de type 2 dont le niveau de complication était difficile à établir compte tenu des données récoltées, 1 patient avec hypotension orthostatique, 1 patient avec un syndrome de Raynaud, 1 patient avec une dysfonction érectile dont l'étiologie n'est pas connue, et 3 patients avec un antécédent d'œnolisme chronique.

Parmi les antécédents respiratoires, 3 patients sont asthmatiques (11 %) - niveau de sévérité non connu - et 6 patients sont porteurs d'un SAOS (21 %).

46 % des patients ont un antécédent de tabagisme.

	Mean ± SD, or N (%)	SEM*	Min	Max	IQR$
Caractéristiques générales					
Age (ans)	47,8 ± 9,6	1,81	32	69	15
Sexe ratio (H/F)	1,55				
IMC (kg/m²)					
Pré opératoire	27,8 ± 4,9	0,92	20,5	37,40	6,70
Post opératoire	28,1 ± 4,8	0,90	21,2	37,70	37,70
Durée HTA (ans) (n=27)	8,2 ± 7,1	1,37	1	30	10
Nombre maximal d'anti-hypertenseurs (n=27)	2,7 ± 1,2	0,24	1	6	1
PAS maximale (mmHg) (n=19)	202 ± 22	4,99	160	260	30
Conséquences de l'hyperaldostéronisme primaire					
Atteintes aigues					
Urgence hypertensive					
Crise aigue HTA	2 (7,14)				
Pré-éclampsie	0 (0,00)				
Rétinopathie hypertensive	6 (21,43)				
Accident Vasculaire Cérébral (n=1)					
Hémorragique	0 (00,00)				
Ischémique (transitoire), ictus mnésique	1 (100,00)				
Atteintes chroniques					
Cardiopathie (n=5)					
Hypertensive	2 (40,00)				
Rythmique	1 (20,00)				
Dilatée	1 (20,00)				
Ischémique	1 (20,00)				
Insuffisance rénale chronique vasculaire	1 (3,57)				

Atteinte neurovégétative suspectée	
Diabète (type 2)	5 (17,86)
Dysfonction érectile	1 (3,57)
Antécédent neurologique	0 (0,00)
Hypotension orthostatique	1 (3.57)
Maladie auto-immune	1 (3,57)
Pathologies respiratoires	
SAOS	6 (21,43)
Non appareillé	3 (60,00)
Appareillé	2 (40,00)
Asthme	3 (10,71)
Mode de vie	
Tabagisme	13 (46,42)
Actif	3 (10,71)
Sevré	10 (35,71)
Exogénose chronique	3 (10,71)

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de la population en hypoaldostéronisme-hyporéninisme post opératoire (n = 28)
(IMC : Indice de masse corporelle, HTA : Hypertension artérielle, PAS : Pression artérielle systolique, SAOS : Syndrome d'apnée obstructive du sommeil, * : Standard Error of Mean, $: InterQuartile Range, SD : Standard deviation)

2. 2. Caractéristiques biologiques

Les analyses des données biologiques sont regroupées au sein du **tableau 2.** Les patients en hypoaldostéronisme ont présenté une hypokaliémie en pré opératoire, comme attendu, dont le nadir estimé est à 2,8 ± 0,4 mmol/L. Après surrénalectomie, la kaliémie se corrige mais reste toutefois dans la limite supérieure de la norme (4,29 ± 0,43 mmol/l, écart type de 3,5 à 5,2 mmol/l), avec près de 25 % de patients en hyperkaliémie. La natrémie quant à elle est strictement dans les normes avec une moyenne de 140 mmol/L.

La fonction rénale des patients est conservée en pré opératoire (DFG à 84 ± 22,8 ml/min), puis décroît en moyenne de 9,5 ± 4,0 ml/min lors du bilan post opératoire.

Les dosages hormonaux ayant permis d'établir le diagnostic d'HAP retrouvent en moyenne une aldostéronémie à 767,6 ± 697,5 pmol/L, une réninémie effondrée à 1,93 ± 2,9 mUI/L, un RAR à 144,6 ± 138,8 pmol/mUI, une aldostéronurie à 86,6 ± 55,8 pmol/24h, et une aldostéronémie non freinée après charge sodée à 464,1 ± 271,0 pmol/L.

Les valeurs d'hypoaldostéronisme post opératoire sont en moyenne de 47,7 ± 7,9 pmol/L, avec un hyporéninisme à 4,61 ± 2,64 mUI/L et une aldostéronémie post charge sodée systématiquement freinée avec une moyenne à 42,89 ± 5,30 pmol/L.

	Mean ± SD, or n (%)	SEM*	Min	Max	IQR$
Kaliémie (mmol/L)					
Pré opératoire (nadir) (n=24)	2,8 ± 0,4	0,09	1,50	3,40	0,50
Post opératoire (moyenne)	4,29 ± 0,43	0,08	3,50	5,20	0,60
Post opératoire :					
Hypokaliémie	0 (0,00)				
Normokaliémie	21 (75)				
Hyperkaliémie	7 (25)				
Natrémie post opératoire (mmol/L)	139,7		137	142	
DFG (ml/min)					
Pré opératoire	84 ± 22,8	4,32	51	140	22,50
Post opératoire	74,5 ± 18,8	3,56	31	101	22
Aldostérone plasmatique (pmol/L)					
Pré opératoire	767,6 ± 698	131,8	261,5	3988,5	410,0
Post opératoire	47,7 ± 7,9	1,50	40	68	7,25
Aldostérone urinaire (pmol/24h)					
Pré opératoire	86,6 ± 55,8	10,54	20,25	230	63,93
Post opératoire	9,20 ± 6,09	1?33	1	25	9,30
Aldostérone post-charge sodée (pmol/L)					
Pré opératoire (n=21)	464,1 ± 271	59,14	158	1065	338
Post opératoire	42,89 ± 5,30	1,00	40	69	2,5
Rénine (mUI/L)					
Pré opératoire	1,93 ± 2,9	0,55	1	16,25	0,48
Post opératoire	4,61 ± 2,64	0,50	1	10,95	3,13
RAR pré opératoire (pmol/mUI)	144,6 ± 138,8	26,2	50,0	797,5	90,3
Natriurèse post opératoire (mmol/24h) (n=22)	98 ± 38	8,03	47	191	60

Tableau 2 : Caractéristiques biologiques de la population en hypoaldostéronisme-hyporéninisme post opératoire (n = 28)
(RAR : Rapport aldostérone sur rénine, DFG : Débit de filtration glomérulaire, * : Standard Error of Mean, $: InterQuartile Range, SD : Standard deviation)

2. 3. Caractéristiques morphologiques

Le bilan morphologique (**tableau 3**) met en évidence 79 % de patients avec un nodule de la surrénale mesurant entre 6 et 21 mm (soit une moyenne de 15,3 ± 4,5 mm), dont la densité spontanée est de 5,7 ± 7,4 UH. La présence d'une hyperplasie quant à elle est retrouvée dans 14% des cas (50 % unilatérale et 50% bilatérale), aucune anomalie n'est retrouvée dans les 7% restants, sous réserve de l'interprétation de l'imagerie.

Au cathétérisme surrénalien, nous retrouvons une hypersécrétion d'aldostérone principalement latéralisée à gauche (57 %). Par ailleurs, l'index de suppression controlatérale que nous avons calculé en rapportant l'IL du côté non latéralisé sur l'IL de la veine fémorale est en moyenne de 0,31 ± 0,39.

Le calcul de l'index de masse ventriculaire gauche par échographie cardiaque n'est quant à lui pas modifié après surrénalectomie avec une moyenne de 122,2 ± 41,9 g/m² contre 121,6 ± 38,7 g/m² en pré opératoire.

	Mean ± SD, or n (%)	SEM*	Min	Max	IQR$
Hypertrophie ventriculaire gauche					
Pré opératoire (n=21)	13 (61,90)				
Post opératoire (n=17)	6 (35,29)				
Index de masse VG (g/m²)					
Pré opératoire (n=21)	121,6 ± 38,7	8,45	74	200	66
Post opératoire (n=15)	122,2 ± 41,9	10,82	78	220	58
Scanner					
Taille (mm) (n=21)	15,3 ± 4,5	0,99	6	21	7,00
Densité spontanée (UH) (n=16)	5,7 ± 7,4	1,86	-9	20	6,5
Anomalie structurelle					
Non	2 (7,14)				
Hyperplasie unilatérale	2 (7,14)				
Nodule surrénalien	22 (78,57)				
Hyperplasie bilatérale	2 (7,14)				
KTVS					
Latéralisation					
Droite	12 (42,86)				
Gauche	16 (57,14)				
Ratio aldostérone/cortisol côté lésionnel	14,45 ± 16,02	3,03	0,60	60,19	13,70
Ratio aldostérone/cortisol côté controlatéral	0,48 ± 0,61	0,12	0,05	2,44	0,54
Taux brut d'aldostérone côté lésionnel	67 511 ± 96 106	18 162	125	458 963	58 846
Taux brut d'aldostérone côté controlatéral	3 082 ± 4 848	916,19	249	22 740	2 499
Index de suppression controlatérale	0,31 ± 0,39	0,075	0,02	1,73	0,20
Index de suppression controlatérale <0,47	18 (64,29)				

Tableau 3 : Caractéristiques morphologiques de la population en hypoaldostéronisme-hyporéninisme post opératoire (n = 28)
(KTVS : Cathétérisme veineux surrénalien, UH : unité hounsfield, * : Standard Error of Mean, $: InterQuartile Range, SD : Standard deviation)

2. 4. Caractéristiques histologiques

L'examen histologique **(tableau 4)** identifie 75 % de lésions nodulaires mesurant 14,4 ± 6,7 mm, et 25 % d'hyperplasie micronodulaire. 11 % des patients présentent un myélolipome accolé à leur lésion initiale. Le tissu adjacent comporte 78 % d'hyperplasie glomérulée, et 84 % de nodules du cortex surrénalien, principalement en provenance des zones fasciculée (80 %) et glomérulée (20 %).

	Mean ± SD, or n (%)	SEM*	Min	Max	IQR$
Plus grand axe lésionnel (mm)	14,4 ± 6,7	1,28	5	25	11
Type lésionnel					
Hyperplasie	7 (25,00)				
Adénome	21 (75,00)				
Tissu adjacent					
Nodulation du cortex surrénalien adjacent (n=25)					
Non	4 (16)				
Oui :	21 (84)				
Glomérulée	5 (20)				
Fasciculée	20 (80)				
Réticulée	2 (8)				
Hyperplasie de la glomérulée adjacente (n=27)	21 (77,78)				
Myélolipome associé (n=59)	3 (10,71)				

Tableau 4 : Caractéristiques anatomopathologiques de la population en hypoaldostéronisme-hyporéninisme post opératoire (n = 28)
(SEM : Standard Error of Mean, $: InterQuartile Range, SD : Standard deviation)

2. 5. Caractéristiques post chirurgicales

En post opératoire **(tableau 5)**, la PAS moyenne est de 129 ± 17 mmHg et la PAD moyenne de 84 ± 10 mmHg, toutes deux obtenues sous antihypertenseurs dans 32% des cas. La guérison clinique est de son côté obtenue dans 57% des cas.

L'hypoaldostéronisme persiste dans 86% de la population à 6 mois post chirurgie, tandis qu'il est résolutif pour les 14% restants.

	Mean ± SD, or n (%)	SEM*	Min	Max	IQR$
PAS post opératoire (mmHg) (n=27)	129 ± 17	3,24	100	179	18
PAD post opératoire (mmHg) (n=27)	84 ± 10	1,92	64	117	18
Nombre traitement anti-HTA					
0 1 2 3	19 (67,86) 3 (10,71) 5 (17,86) 1 (3,57)				
Evolution de l'hypoaldostéronisme (n=28)					
Résolutif à M6 Persistant à M6	4 (14,3) 24 (85,7)				
Guérison					
Biologique	28 (100,0)				
Clinique	16 (57,14)				

Tableau 5 : Evolution post opératoire de la population en hypoaldostéronisme-hyporéninisme (n = 28)
(PAS : Pression artérielle systolique, PAD : Pression artérielle diastolique, SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone, NDHP : Non dihydropyridinique, * : Standard Error of Mean, $: InterQuartile Range, SD : Standard deviation)

3. Comparaison des deux groupes

3. 1. Caractéristiques cliniques

L'analyse statistique ne met pas en évidence de différence significative clinique entre les groupes (**tableau 6**).
Cependant les patients en hypoaldostéronisme comprennent une proportion plus importante de rétinopathie hypertensive (21%), de diabète (18%), de maladies auto-immunes (4%), d'hypotension orthostatique (4%) et d'oenolisme chronique (11%).

La répartition du SAOS au sein de la population est par ailleurs relativement équivalente entre les deux groupes (21 % pour les patients en hypoaldostéronisme, et 27 % en normoaldostéronisme, avec p = 0,60) (**figure 33**).

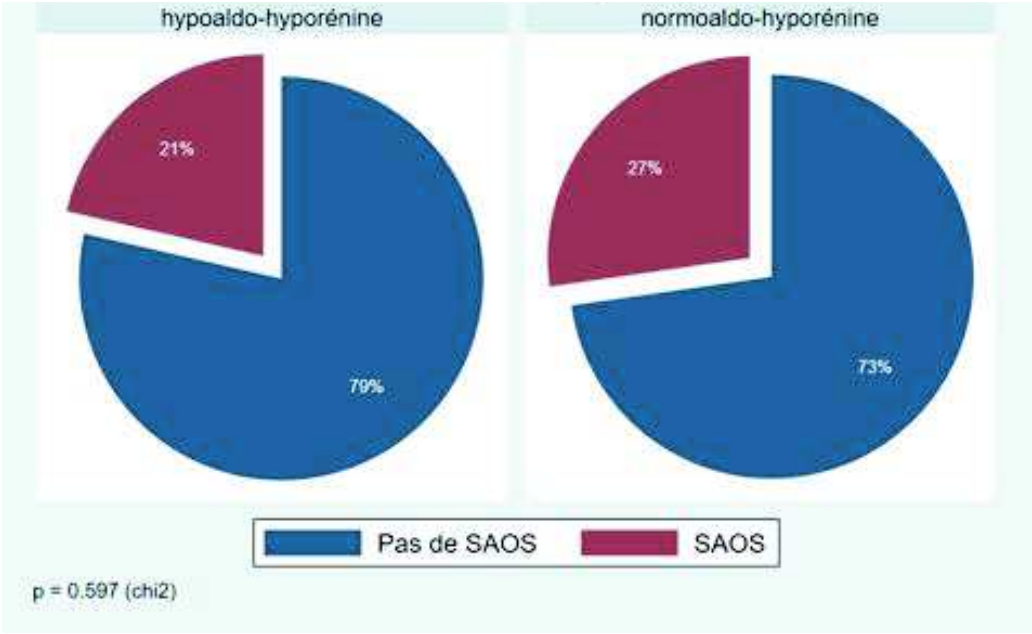


Figure 33 : Répartition du SAOS dans la population
La proportion du SAOS est similaire dans les deux groupes.

	Hypoaldostéronisme (n=28) Mean ± SD, or n (%)	Normoaldostéronisme (n=33) Mean ± SD, or n (%)	p value
Caractéristiques générales			
Age (ans)	47,8 ± 9,6	48,1 ± 11,5	0,34
Homme	60,71 (17)	57,58 (19)	0,80
IMC (kg/m²)			
Pré opératoire	27,8± 4,9	27,9± 4,0	0,94
Post opératoire	28,1 ± 4,8	28,5 ± 4,3	0,73
Durée HTA (ans) (n=60)	8,2 ± 7,1	12,5 ± 12	0,09
Nombre maximal d'anti-hypertenseurs (n=60)	2,7 ± 1,2	3,0 ± 1,4	0,50
PAS maximale (mmHg) (n=51)	202 ± 22	195 ± 25	0,29
Conséquences de l'hyperaldostéronisme primaire			
Atteintes aigues			
Urgence hypertensive			
Crise aigue HTA	2 (7,14)	2 (6,06)	0,66
Pré-éclampsie	0 (0,00)	2 (6,06)	
Rétinopathie hypertensive	6 (21,43)	2 (6,06)	0,13
Accident Vasculaire Cérébral (n=2)			
Hémorragique	0 (0,00)	0 (0,00)	1,0
Ischémique (transitoire)	1 (100,00)	1 (100,00)	
Ictus mnésique	0 (0,00)	1 (3,03)	0,59
Atteintes chroniques			
Cardiopathie (n=8)	5 (62,50)	3 (37,5)	1,0
Insuffisance rénale vasculaire (n=2)	1 (3,57)	1 (3,03)	1,0
Atteinte neurovégétative suspectée			
Diabète (type 2)	5 (17,86)	4 (12,12)	0,17
Dysfonction érectile	1 (3,57)	2 (6,06)	1,0
Antécédent neurologique	0 (0,00)	0 (0,00)	

Hypotension orthostatique	1 (3,57)	0 (0,00)	0,46
Maladie auto-immune	1 (3,57)	0 (0,00)	0,46
Pathologies respiratoires			
SAOS	6 (21,43)	9 (27,27)	0,60
Non appareillé	3 (60,00)	2 (22,22)	0,27
Appareillé	2 (40,00)	7 (77,78)	0,27
Asthme	3 (10,71)	1 (3,03)	0,33
Mode de vie			
Tabagisme	13 (46,42)	14 (42,42)	
Actif	3 (10,71)	4 (12,12)	0,93
Sevré	10 (35,71)	10 (30,30)	
Exogénose chronique	3 (10,71)	0 (0,00)	0,09

Tableau 6 : Comparaison des caractéristiques cliniques entre les groupes
(IMC : Indice de masse corporelle, HTA : Hypertension artérielle, PAS : Pression artérielle systolique, SAOS : Syndrome d'apnée obstructive du sommeil, SD : Standard deviation)

3. 2. Caractéristiques biologiques

Le nadir de kaliémie ne diffère pas entre les deux groupes (p = 0,16). Après chirurgie, la kaliémie se corrige pour se situer dans les normes hautes (p = 0,06) (**tableau 7**).

La proportion d'hyperkaliémie post opératoire est plus importante dans le groupe hypoaldostéronisme, comme attendu, à la limite du seuil de significativité (p = 0,07) (**figure 34**).

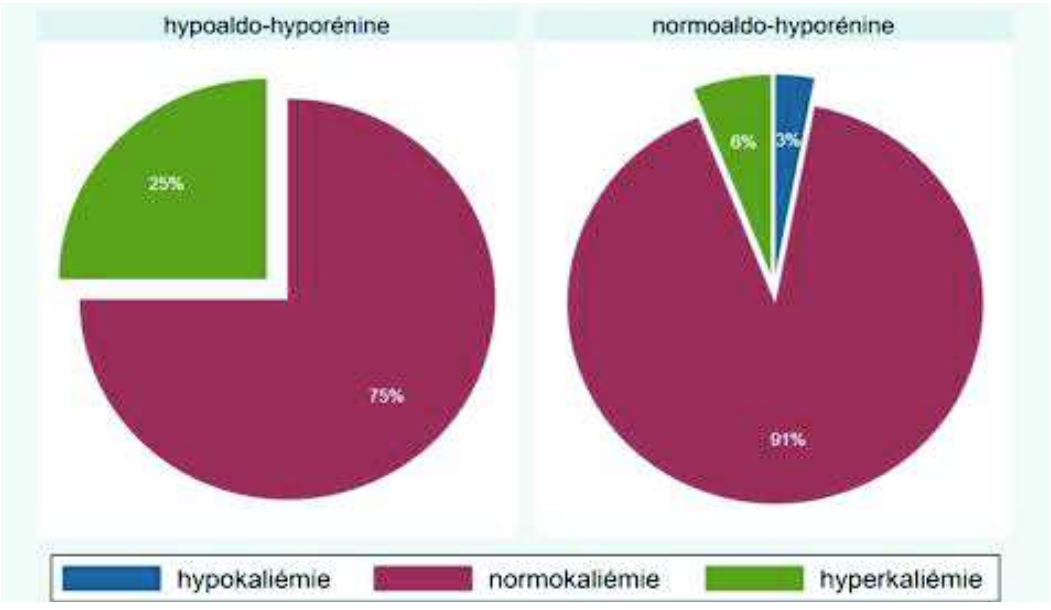


Figure 34 : Statut de la kaliémie post surrénalectomie
La proportion d'hyperkaliémie post opératoire est principalement retrouvée au sein de la population avec hypoaldostéronisme.

Par ailleurs la fonction rénale tend à diminuer dans les suites opératoires : 9,5 ± 4 ml/min pour les patients en hypoaldostéronisme, et 6,4 ± 1,3 ml/min pour les patients en normoaldostéronisme (p = 0,09).

	Hypoaldostéronisme (n=28) Mean ± SD, or n (%)	Normoaldostéronisme (n=33) Mean ± SD, or n (%)	p value
Kaliémie (mmol/L)			
Pré opératoire (nadir) (n=56)	2,8 ± 0,4	2,9 ± 0,4	0,16
Post opératoire (moyenne)	4,29 ± 0,43	4,09 ± 0,40	0,06
Post opératoire :			
Hypokaliémie	0 (0,00)	1 (3,03)	
Normokaliémie	21 (75)	30 (90,91)	0,07
Hyperkaliémie	7 (25)	2 (6,06)	
DFG (ml/min)			
Pré opératoire	84 ± 22,8	90,8 ± 23,5	0,26
Post opératoire	74,5 ± 18,8	84,4 ± 24,8	0,09
Aldostérone plasmatique (pmol/L)			
Pré opératoire	767,6 ± 697,5	827,6 ± 638	0,73
Post opératoire	47,7 ± 7,9	166,2 ± 59,0	4.610e-13
Aldostérone urinaire (pmol/24h)			
Pré opératoire (n=59)	86,6 ± 55,8	95,6 ± 67,5	0,58
Post opératoire (n=50)	9,20 ± 6,09	22,71 ± 12,35	7.241e-06
Aldostérone post-charge sodée (pmol/L)			
Pré opératoire (n=41)	464,1 ± 271,0	528,7 ± 385,9	0,54
Post opératoire	42,89 ± 5,30	62,21 ± 24,85	0,0001
Rénine (mUI/L)			
Pré opératoire	1,93 ± 2,9	1,96 ± 1,76	0,97
Post opératoire	4,61 ± 2,64	5,58 ± 2,75	0,17
RAR pré opératoire (pmol/mUI)	144,6 ± 138,8	164,9 ± 129,7	0,56
Natriurèse (mmol/24h) (n=50)	98 ± 38	105 ± 42	0,49

Tableau 7 : Comparaison des caractéristiques biologiques entre les groupes
(RAR : Rapport aldostérone sur rénine, DFG : Débit de filtration glomérulaire, Mean : moyenne, SD : Standard deviation)

3. 3. Caractéristiques morphologiques

Les caractéristiques topographiques (**tableaux 8**) (scanner et KTVS) ne diffèrent pas - en termes statistiques - entre les deux groupes.

Les patients en hypoaldostéronisme post opératoire maintiennent une masse ventriculaire gauche élevée, contrairement aux patients en normoaldostéronisme (p=0,03). Pourtant le nombre d'HVG post opératoire diminue.

L'index de suppression controlatérale est comparable dans les deux groupes, ainsi que le nombre de cas avec CSI inférieur à 0,47 (seuil décrit dans la littérature). Notons que le groupe en hypoaldostéronisme a une répartition du CSI plus basse que le groupe normoaldostéronisme (**figure 35**).

	Hypoaldostéronisme (n=28) Mean ± SD, or n (%)	Normoaldostéronisme (n=33) Mean ± SD, or n (%)	p value
Hypertrophie ventriculaire gauche			
Pré opératoire (n=43)	13 (61,90)	10 (45,45)	0,28
Post opératoire (n=35)	6 (35,29)	2 (11,11)	0,12
Index de masse VG (g/m²)			
Pré opératoire (n=39)	121,6 ± 38,7	103 ± 30,9	0,11
Post opératoire (n=30)	122,2 ± 41,9	94,5 ± 13,7	0,03
Scanner			
Taille (mm) (n=48)	15,3 ± 4,5	13,4 ± 6,0	0,23
Densité spontanée (UH) (n=39)	5,7 ± 7,4	9,9 ± 9,3	0,14
Anomalie structurelle			
Non	2 (7.14)	4 (12,12)	
Hyperplasie unilatérale	2 (7.14)	2 (6,06)	0,43
Nodule surrénalien	22 (78.57)	27 (81,82)	
Hyperplasie bilatérale	2 (7.14)	0 (0,00)	
KTVS			
Latéralisation			0,61
Droite	12 (42,86)	12 (36,36)	
Gauche	16 (57,14)	21 (63,64)	
Ratio aldostérone/cortisol côté lésionnel	14,45 ± 16,02	13,77 ± 22,79	0,90
Ratio aldostérone/cortisol côté controlatéral	0,48 ± 0,61	0,73 ± 1,20	0,31
Taux brut d'aldostérone côté lésionnel	67 511 ± 96 106	65 954 ± 85 536	0,95
Taux brut d'aldostérone côté controlatéral	3 082 ± 4 848	9 506 ± 27 421	0,20
Index de suppression controlatérale	0,31 ± 0,39	0,27 ± 0,29	0,67
Index de suppression controlatérale <0,47	18 (64,29)	20 (60,61)	0,77

Tableau 8 : Comparaison des caractéristiques morphologiques entre les groupes
(KTVS : Cathétérisme veineux surrénalien, UH : unité hounsfield, Mean : moyenne, SD : Standard deviation)

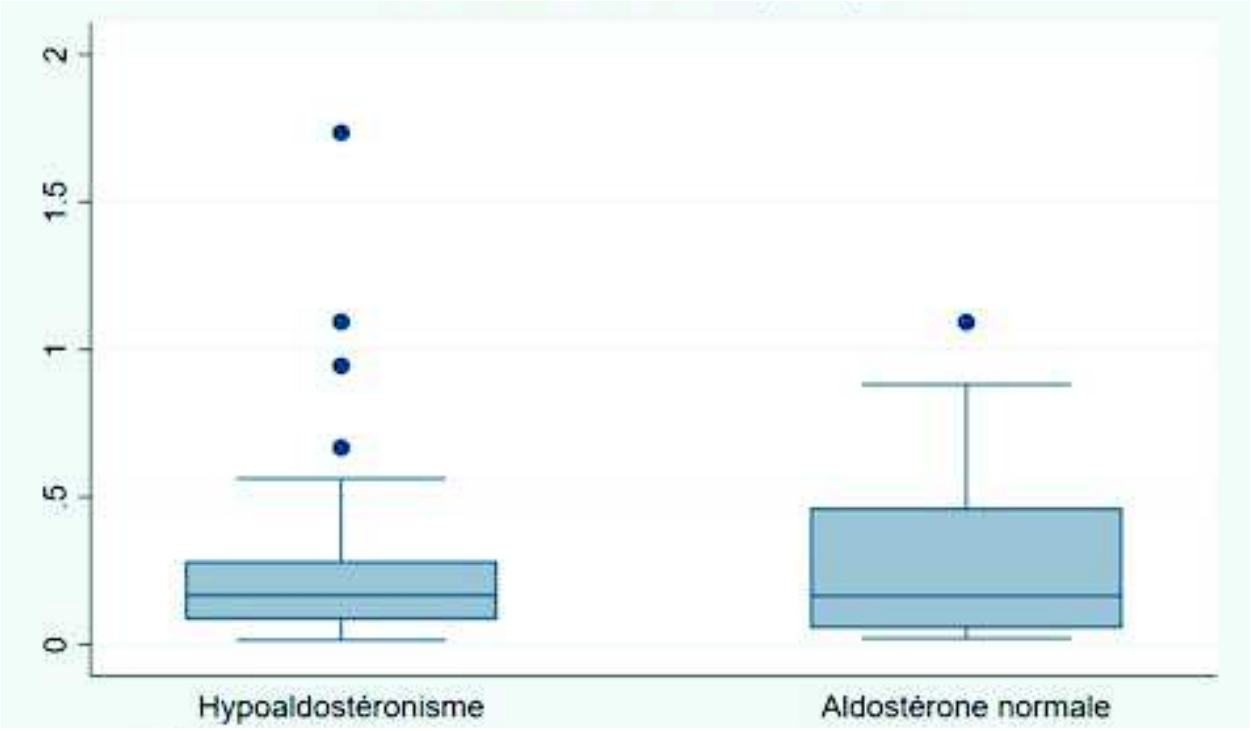


Figure 35 : Distribution de l'index de suppression controlatérale dans les deux groupes
Les patients en hypoaldostéronisme ont tendance à avoir une distribution du CSI plus réduite.

3. 4. Caractéristiques histologiques

L'analyse anatomopathologique (**tableau 9**) retrouve principalement des adénomes (75%) au sein du groupe hypoaldostéronisme (p = 0,11).
Les patients en hypoaldostéronisme présentent une nodulation du cortex surrénalien adjacent à la lésion initiale, principalement à partir de la fasciculée (80%) et de la glomérulée (20%) (p=0,01). L'atteinte réticulée est rare (8%) et prédomine dans le groupe en normoaldostéronisme (43%). L'hyperplasie glomérulée adjacente quant à elle est retrouvée dans les deux groupes (p = 0,64).
La présence d'un myélolipome accolé à la lésion tumorale est retrouvée dans les deux groupes.

	Hypoaldostéronisme (n=28) Mean ± SD, or n (%)	Normoaldostéronisme (n=33) Mean ± SD, or n (%)	p value
Taille (mm)	14,4 ± 6,7	12,4 ± 6,2	0,23
Description tumorale			
Hyperplasie	7 (25,00)	11 (33,33)	
Adénome	21 (75,00)	22 (66,67)	0,11
Tissu adjacent			
Nodulation du cortex surrénalien adjacent (n=53 dont 25 cas en hypoaldostéronisme, et 28 en normoaldostéronisme)			
Non	4 (16)	3 (10,71)	
Glomérulée	5 (20)	1 (3,57)	0,01
Fasciculée	20 (80)	25 (89,28)	
Réticulée	2 (8)	12 (42,85)	
Hyperplasie de la glomérulée adjacente (n=56)	21 (77,78)	24 (82,76)	0,64
Myélolipome associé (n=59)	3 (10,71)	4 (12,90)	1,0

Tableau 9 : Comparaison des caractéristiques histologiques entre les groupes
(Mean : moyenne, SD : Standard deviation)

3. 5. Evolution post chirurgicales

Le niveau tensionnel et le nombre d'anti-hypertenseurs pris de manière isolée ne diffèrent pas entre les deux groupes après surrénalectomie (**tableau 10**). Pourtant, près de 57% des patients en hypoaldostéronisme ont une meilleure guérison clinique par rapport au groupe contrôle (p=0,06). La proportion de patients sans traitement prédomine dans le groupe hypoaldostéronisme (68% contre 48% dans le groupe normoaldostéronisme), mais ce résultat est non significatif sur le plan statistique (p = 0,46).

	Hypoaldostéronisme (n=28) Mean ± SD, or n (%)	Normoaldostéronisme (n=33) Mean ± SD, or n (%)	p value
PAS max (mmHg) (n=60)	129 ± 17	133 ± 14	0,28
PAD max (mmHg) (n=60)	84 ± 10	85 ± 8	0,79
Nombre traitement anti-HTA			
0	19 (67,86)	16 (48,48)	
1	3 (10,71)	8 (24,24)	0,46
2	5 (17,86)	7 (21,21)	
3	1 (3,57)	2 (6,06)	
Evolution de l'hypoaldostéronisme (n=28)			
Résolutif à M6	4 (14,3)		
Persistant à M6	24 (85,7)		
Guérison clinique	16 (57,14)	11 (33,33)	0,06
Guérison hormonale	28 (100)	33 (100)	

Tableau 10 : Evolution post opératoire comparative dans les deux groupes
(Mean : moyenne, SD : Standard deviation)

Discussion

Ce travail avait pour but d'étudier les caractéristiques des patients avec hypoaldostéronisme post-surrénalectomie au sein d'une cohorte de patients opérés pour HAP latéralisé.

Profil clinique et biologique des patients en hypoaldostéronisme post-opératoire

La **kaliémie** post opératoire des patients de notre cohorte est située dans la limite haute de la moyenne, avec une proportion plus élevée de patient avec hyperkaliémie, en relation avec l'hypoaldostéronisme. Ce résultat atteste de la réalité du déficit en aldostérone, et permet d'exclure les biais relatifs au dosage. L'équipe de Fischer E. et al[87] a étudié de manière rétrospective la corrélation entre l'hyperkaliémie post-opératoire et le taux d'aldostéronémie chez 110 patients avec APA opérés. Une hyperkaliémie était retrouvée chez 16%[87] des patients opérés d'un HAP latéralisé, liée à une insuffisance minéralocorticoïde post-surrénalectomie totale documentée par une aldostéronémie indétectable (78%[87] des cas), ou basse (22%[87] des cas). L'hyperkaliémie est isolée et spontanément résolutive chez 95%[87] des patients. Les 5%[87] restants présentaient une hyperkaliémie prolongée secondaire à un hypoaldostéronisme persistant qui a nécessité une supplémentation en minéralocorticoïde. Le délai d'apparition et la proportion d'hyperkaliémie post opératoire diffèrent selon les études. Ainsi, dans les 1 à 3 semaines post opératoires, nous notons 6,3% de cas d'hyperkaliémies, qui s'avèrent persistantes chez 33,3% des patients (selon l'étude de Shariq O.A. et al[94] (cohorte de 192 APA)). L'étude de Chiang W.F. et al[89] (cohorte de 55 APA) fait montre de 29,1% de patients présentant une hyperkaliémie qui persiste dans 5,5% des cas. Enfin, l'étude de Park K.S. et al[95] (cohorte de 124 APA) manifeste 10,5% d'hyperkaliémie dans le mois post opératoire, qui s'avère persistante dans 7,3% des cas.

Ce profil d'hyperkaliémie post-surrénalectomie est également identifié à plusieurs reprises dans la littérature[94], parfois dans une forme sévère[90 91 92 96 87] (allant jusqu'à 7,1 mmol/L). Ce dernier constat implique une surveillance en soins continus. Un traitement standard d'urgence de l'hyperkaliémie est alors initié, suivi par une supplémentation en Fludrocortisone de 0,05 à 0,3 mg par jour de quelques semaines[91 94] à plusieurs mois (4 mois[90], 9 mois[89] voire 11 à 46 mois dans l'étude de Fisher E. et al[87]), jusqu'à récupération de l'axe minéralocorticoïde de la surrénale restante[84].

Des facteurs prédictifs du passage en hypoaldostéronisme post-surrénalectomie ont été proposés[84] :

- un âge avancé (≥ 53 ans[95], 65 ± 9 ans[87] et moyenne à 56,4 ± 11,8 ans[89]) ;
- une hypertension artérielle ancienne évoluant depuis plus de 10 ans[89 95 89] ;

- un adénome de taille importante (supérieur à 19 mm[94 95]),
- une fonction rénale pré opératoire altérée, (DFG < 60 ml/min[87 89 95]) ;
- un nadir de potassium pré opératoire bas (2.3 ± 0.5 mmol/l[89]) ;
- une microalbuminurie post opératoire élevée[87].

Il est donc souhaitable de réaliser une surveillance rapprochée de la kaliémie chez ces patients présentant ces facteurs de risque d'hypoaldostéronisme post-opératoire[84 70].

Les patients en hypoaldostéronisme présentent par ailleurs une **natrémie** normale après l'intervention, suite au maintien de la sécrétion en cortisol et de son effet minéralocorticoïde-like. L'hyponatrémie est effectivement rare et a été retrouvée à 132 mmol/L chez une patiente de 66 ans de manière concomitante à une hyperkaliémie à 6,1 mmol/L et à une déplétion volémique[96].

Par ailleurs, la dégradation de la **fonction rénale** observée en post opératoire peut s'expliquer par la correction de l'hyperfiltration induite par l'HAP antérieur. Ce phénomène a également été retrouvé dans l'étude de Fisher E. et al[87], avec une fonction rénale significativement plus basse dans le groupe hypoaldostéronisme. Cette dégradation du débit de filtration glomérulaire post opératoire constitue donc un facteur aggravant de l'hyperkaliémie consécutive à l'hypoaldostéronisme[95]. Une réduction de la perfusion rénale peut également être en cause. Ainsi, un hypoaldostéronisme avec **hypotension** conduisant à une élévation de la créatinine a été décrit chez certains patients après surrénalectomie[97]. La littérature expose en effet des situations de déplétion volémique avec hypotension orthostatique[91 96 98 92]. Le taux d'aldostérone en regard est alors effondré, face à un taux de rénine pouvant être alors bas[92], normal[98] ou élevé[91 98 89].
L'équipe de Gordon R.D. et al[98] a étudié l'évolution de la pression artérielle en regard du taux d'aldostérone après surrénalectomie chez 37 patients avec APA suivis régulièrement durant 24 mois. L'hypotension post surrénalectomie était corrélée à un hypoaldostéronisme, et persistait chez 15 % des patients à 1 an, et 28 % des patients à 2 ans.

Pour prévenir cette complication, l'équipe de Morimoto S. et al[99] suggère l'utilisation de spironolactone à forte dose (300 à 400 mg/jour) en pré opératoire afin d'empêcher la suppression complète de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone de la surrénale saine. Ce constat n'est cependant pas retrouvé dans l'ensemble des autres études[87 95 100].

Le **KTVS** constitue l'examen de référence pour le diagnostic étiologique de l'HAP. La première étape consiste à affirmer la sélectivité bilatérale des veines surrénaliennes, puis à différencier les HAP selon le caractère uni- ou bilatérale de l'hypersécrétion d'aldostérone. L'IL (index ou indice de latéralisation ; ratio aldostérone/cortisol du côté dominant, divisé par le ratio

aldostérone/cortisol du côté non dominant) est alors couramment utilisé. Cependant certaines équipes[101] proposent également l'utilisation de l'indice de suppression controlatérale (CSI) défini par le rapport aldostérone/cortisol de la veine surrénale non dominante, divisé par celui de la veine cave inférieure. Il permet de déterminer si la glande surrénale controlatérale est réprimée. Les valeurs seuils du CSI ne sont pas standardisées et varient selon les études (< 0,5 voire < 1,4 mais la majorité des auteurs utilisant un seuil < 1[101]). Le CSI a été étudié par certaines équipes[94 95] comme marqueur d'insuffisance minéralocorticoïde post opératoire. Un CSI inférieur à 0,47[94] semblerait être un facteur prédictif d'hypoaldostéronisme, non persistant dans la majorité des cas dans l'étude de Shariq O.A. et al. Les résultats de notre étude restent peu significatifs, compte tenu du faible effectif de notre cohorte.

L'analyse **histologique** des tissus de notre étude a révélé la présence de deux grands types de lésions, constituant en réalité deux groupes distincts d'HAP : forme classique (adénome simple) et non classique (hyperplasie multinodulaire)[103]. L'immunomarquage ciblant l'enzyme CYP11B2 est actuellement recommandé de manière systématique pour distinguer les formes d'HAP classiques et non classiques selon le consensus international HISTALDO[59]. Certains résultats obtenus dans notre étude peuvent donc s'expliquer par l'absence du marquage CYP11B2, encore non réalisé en routine.
Notons que statistiquement, la taille des adénomes ne diffère pas entre nos deux groupes d'étude (ceci après analyse des comptes rendus d'anatomopathologies). L'équipe de Shariq O.A. et al[94] retrouve néanmoins une association entre la grande taille de l'adénome (>19 mm) et un index de suppression controlatérale plus important, associé à un sur-risque d'hyperkaliémie post-surrénalectomie. Ce résultat a également été retrouvé dans l'étude de Park K.S et al[95]. En effet, dans cette étude, les patients qui présentent un adénome de plus de 19,5 mm ont un risque 6 fois plus élevé de développer une hyperkaliémie.
Les patients en hypoaldostéronisme de notre étude présentent une nodulation du cortex surrénalien adjacent à la lésion initiale, principalement à partir de la fasciculée et de la glomérulée (p = 0,01), avec une atteinte réticulée rare. Ce remodelage du cortex surrénalien péri tumoral avec une nodulation du cortex surrénalien accrue associée à une hyperplasie de la zone glomérulée a déjà été décrit par d'autres équipes (Boulkroun S. et al[102]). Il peut être considéré comme une conséquence du retentissement chronique de l'hypertension artérielle ou du développement de l'adénome.

La **guérison clinique** se définit par un profil tensionnel correct sans traitement d'anti-hypertenseur[73 74]. Dans notre population étudiée, le taux de guérison est plus fréquent dans le groupe en hypoaldostéronisme, comme attendu. Ce taux d'aldostéronémie bas en post opératoire pourrait donc être un facteur prédictif de guérison clinique. Les patients non guéris,

quant à eux, présentent très probablement une rigidité artérielle persistante, due au remodelage vasculaire induit par l'hyperaldostéronisme.
A contrario, la persistance d'un index de masse ventriculaire élevé post opératoire dans le groupe en hypoaldostéronisme ne paraît pas cohérent avec le taux abaissé d'aldostérone. On s'attendrait en effet à observer une corrélation directe entre la masse ventriculaire et l'aldostéronémie, en raison des effets myocardiques directs de l'hormone. Il est possible que cette observation soit la conséquence d'un HAP antérieur plus sévère chez les patients en hypoaldostéronisme post-opératoire, mais les taux d'aldostérone pré opératoires sont identiques dans les deux groupes. Une autre hypothèse serait de considérer que l'élévation de la masse ventriculaire pourrait résulter de la présence d'un facteur de confusion, tel que l'influence du sexe sur les normes utilisées, d'un biais dans la technique de mesure ou du faible effectif.

Rôle potentiel d'un hypofonctionnement de la commande nerveuse surrénalienne dans la genèse de l'hypoaldostéronisme post opératoire

La production excessive d'aldostérone issue d'un HAP unilatéral freine le SRAA qui régule la surrénale saine controlatérale. Néanmoins, comme évoqué précédemment, le blocage pharmacologique du SRAA est responsable d'un échappement de la sécrétion d'aldostérone[22] [23]. En outre, en cas d'adénome de Conn, le KTVS bilatéral montre certes une latéralisation de la sécrétion d'aldostérone, mais la production de minéralocorticoïde par la surrénale controlatérale reste significative. Plusieurs hypothèses physiopathologiques peuvent être soulevées devant ces observations. En premier lieu, il est vraisemblable que la maladie surrénalienne est en fait bilatérale dans un certain nombre de cas, expliquant le maintien d'une production d'aldostérone indépendante du SRAA par la surrénale controlatérale. Il est également possible que la sécrétion d'aldostérone par la surrénale non adénomateuse persiste sous l'action d'autres mécanismes paracrines activateurs de la synthèse d'aldostérone, comme notamment la commande nerveuse impliquant la substance P.

Notre étude a permis de mettre en évidence certaines caractéristiques des patients en hypoaldostéronisme. En effet, près de 18% de patients sont diabétiques. Le mécanisme d'hypoaldostéronisme post-surrénalectomie pourrait donc être similaire à celui du syndrome d'hypoaldostéronisme hyporéninémique, observé chez les patients diabétiques présentant une neuropathie autonome[88]. Ces patients sont majoritairement âgés entre 50 et 70 ans, les femmes sont plus fréquemment affectées, l'hyperkaliémie étant persistante[88]. L'étude de Chiang W.F. et al[89] retrouvait 25 % de patients diabétiques avec hyperkaliémie secondaire à l'hypoaldostéronisme.

De plus, certains patients présentent une hypotension orthostatique ou un éthylisme chronique faisant suspecter une éventuelle atteinte neurogène. Les neuropathies liées aux une maladies auto-immunes[106] d'origine idiopathique, ou celles secondaires (maladie coeliaque, cryoglobulinémie, inflammation, et atteinte amyloïde) pourraient affecter la commande neurovégétative de la sécrétion d'aldostérone, comme le suggère notre hypothèse d'étude. L'état d'hypoaldostéronisme post-chirurgical suggère ainsi un défaut de la commande nerveuse du cortex surrénalien qui peut s'associer à la répression du SRAA, et ainsi induire une hypoactivité de la zone glomérulée. Par manque de données, notre étude rétrospective n'a pas permis de préciser les antécédents médicaux des patients et notamment les affections susceptibles de comporter une atteinte neurovégétative. Au vu de cette limite, nous pourrions à l'avenir proposer la réalisation d'une étude prospective pour mieux identifier ces co-morbidités.

Ces résultats nous évoquent donc un hypofonctionnement de la commande nerveuse de la surrénale (antécédents de diabète ou de maladie auto-immune, signes de dysautonomie), ce qui déclencherait la survenue d'un hypoaldostéronisme post-chirurgical chez certains patients.

Nous constatons par ailleurs que les patients en hypoaldostéronisme présentent un profil évocateur d'un syndrome métabolique (surpoids, obésité associée), ce qui n'est pas cohérent avec le rôle stimulant du tissu adipeux via la leptine[104 105] sur la sécrétion d'aldostérone. Cette régulation paracrine aurait donc une action moins importante que le tonus neurovégétatif. Enfin, la proportion de SAOS, qui peut être responsable d'une stimulation de la sécrétion d'aldostérone, est plus faible dans la population en hypoaldostéronisme.

Perspectives :

Ainsi, mon travail de thèse a permis d'étudier les données de patients pris en charge par le centre de référence nationale de l'hyperaldostéronisme primaire.

Ces résultats préliminaires suggèrent que le défaut de la commande nerveuse de la surrénale pourrait être responsable de l'hypoaldostéronisme post-chirurgical chez certains patients.

Notre objectif dans un futur proche est de réaliser une étude prospective basée sur les bilans recueillis en Hôpital de jour. Un bilan systématique permettrait alors de dépister une atteinte neurovégétative chez les patients présentant un hypoaldostéronisme post-surrénalectomie. Nous pourrons en outre associer les dosages d'aldostéronémie à une mesure non invasive de l'activité du système nerveux autonome périphérique pour rechercher d'éventuelles corrélations. Des nouveaux dispositifs médicaux permettent en effet ce type d'approche, tel que l'appareil de monitoring développé par la société ANSAR. De façon globale, la mesure repose sur l'analyse des variabilités de la fréquence cardiaque à partir de tracés électrocardiographiques, lors de manœuvres physiologiques telles que la respiration profonde, de l'épreuve d'orthostatisme actif

et la manœuvre de Valsalva, comme défini par l'équipe de Ewing D.J. et al[108] pour le diagnostic de la neuropathie autonome cardiaque diabétique. Les résultats doivent néanmoins être interprétés selon l'âge, dans la mesure où les variations de la fréquence cardiaque s'atténuent progressivement au cours de la vie.

Par ailleurs, les données histologiques pourraient être revues à la lumière du nouveau consensus. En particulier, un immunomarquage CYP11B2 pourrait être réalisé pour mieux caractériser les lésions[59]. Il sera également utile de vérifier si les mutations somatiques observées dans la majorité des adénomes de Conn sont associées à un hypoaldostéronisme post opératoire. Enfin, il pourrait être intéressant d'étudier le stéroïdogramme pré opératoire par spectrométrie de masse pour mieux caractériser le profil sécrétoire des lésions, et rechercher une possible corrélation avec l'évolution post-opératoire de l'aldostéronémie[51 50 52].

Conclusion

L'hypoaldostéronisme constitue une complication post-chirurgicale rare de l'hyperaldostéronisme primaire latéralisé. Il en résulte une hyperkaliémie qui peut être sévère dans certains cas et une hypotension artérielle liée à la déplétion volémique. Il est donc impératif que tous les patients fassent l'objet d'un suivi post opératoire rapproché. Une supplémentation en minéralocorticoïde peut être nécessaire, dans l'attente de la récupération de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone réprimé. Les mécanismes conduisant à l'hypoaldostéronisme post-surrénalectomie sont encore mal compris, mais sa survenue pourrait être favorisée par une hypoactivité du système nerveux végétatif. L'étude de l'activité du système nerveux autonome en pratique clinique pourrait être l'une des clés pour mieux comprendre la physiopathologie de l'hyperaldostéronisme primaire.

Bibliographie

1. Philippe Chaffanjon. Anatomie chirurgicale des glandes surrénales.

2. Tissier Frédérique. Anatomie, embryologie, histologie et anatomopathologie des surrénales. in *Traité d'Endocrinologie, 2ème édition*.

3. Kempná, P. & Flück, C. E. Adrenal gland development and defects. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **22**, 77–93 (2008).

4. Folligan, K., Bouvier, R., Targe, F., Morel, Y. & Trouillas, J. Le développement de la surrénale humaine. *Ann. Endocrinol.* **66**, 325–332 (2005).

5. Arlt, W. & Stewart, P. M. Adrenal Corticosteroid Biosynthesis, Metabolism, and Action. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **34**, 293–313 (2005).

6. Bélanger Alain Labrie Fernand & Luu-The Van. Biosynthèse et sécrétion des hormones stéroïdiennes. in *Traité d'endocrinologie, 2ème édition*.

7. Nakamura, Y. *et al.* Aldosterone biosynthesis in the human adrenal cortex and associated disorders. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **153**, 57–62 (2015).

8. Hattangady, N. G., Olala, L. O., Bollag, W. B. & Rainey, W. E. Acute and chronic regulation of aldosterone production. *Mol. Cell. Endocrinol.* **350**, 151–162 (2012).

9. Faillot, S. & Assie, G. ENDOCRINE TUMOURS: The genomics of adrenocortical tumors. *Eur. J. Endocrinol.* **174**, R249–R265 (2016).

10. Vaidya, A., Mulatero, P., Baudrand, R. & Adler, G. K. The Expanding Spectrum of Primary Aldosteronism: Implications for Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr. Rev.* **39**, 1057–1088 (2018).

11. Bassett, M. H., White, P. C. & Rainey, W. E. The regulation of aldosterone synthase expression. *Mol. Cell. Endocrinol.* **217**, 67–74 (2004).

12. Zennaro, M.-C., Boulkroun, S. & Fernandes-Rosa, F. Genetic Causes of Functional Adrenocortical Adenomas. *Endocr. Rev.* **38**, 516–537 (2017).

13. Lane, R. D. *et al.* The Rebirth of Neuroscience in Psychosomatic Medicine, Part I: Historical Context, Methods, and Relevant Basic Science. *Psychosom. Med.* **71**, 117–134 (2009).

14. Li, Q., Johansson, H. & Grimelius, L. Innervation of human adrenal gland and adrenal cortical lesions. *Virchows Arch.* **435**, 580–589 (1999).

15. Tóth, I. E., Vizi, E. S., Hinson, J. P. & Vinson, G. P. Innervation of the adrenal cortex, its physiological relevance, with primary focus on the noradrenergic transmission. *Microsc. Res. Tech.* **36**, 534–545 (1997).

16. Ehrhart-Bornstein, M., Hinson, J. P., Bornstein, S. R., Scherbaum, W. A. & Vinson, G. P. Intraadrenal Interactions in the Regulation of Adrenocortical Steroidogenesis. *Endocr. Rev.* **19**, 101–143 (1998).

17. Wils, J. *et al.* The neuropeptide substance P regulates aldosterone secretion in human adrenals. *Nat. Commun.* **11**, 2673 (2020).

18. Charlton, B. G., Nkomazana, O. F., McGadey, J. & Neal, D. E. A preliminary study of acetylcholinesterase-positive innervation in the human adrenal cortex. *J. Anat.* **176**, 99–104 (1991).

19. Charlton B.G., McGadey J., Russell D., & Neal D.E.,. Noradrenergic innervation of the human adrenal cortex revealed by dopamine-beta-hydroxylase immunohistochemistry. *Journal of anatomy* (1992).

20. Lefebvre, H. *et al.* Paracrine Regulation of Aldosterone Secretion in Physiological and Pathophysiological Conditions. in *Vitamins and Hormones* vol. 109 303–339 (Elsevier, 2019).

21. Gilchrist, A. B., Leake, A. & Charlton, B. G. Innervation of the Human Adrenal Cortex: Simultaneous Visualisation Using Acetylcholinesterase Histochemistry and Dopamine β-Hydroxylase Immunohistochemistry. *Cells Tissues Organs* **146**, 31–35 (1993).

22. Rise of Plasma Aldosterone during Long-Term Captopril Treatment. *N. Engl. J. Med.* **304**, 1110–1110 (1981).

23. Bomback, A. S. *et al.* Aldosterone breakthrough during aliskiren, valsartan, and combination (aliskiren + valsartan) therapy. *J. Am. Soc. Hypertens.* **6**, 338–345 (2012).

24. Garg, R. & Adler, G. K. Aldosterone and Its Cardiovascular Effects. in *Textbook of Nephro-Endocrinology* 451–463 (Elsevier, 2018). doi:10.1016/B978-0-12-803247-3.00026-X.

25. Baguet, J.-P., Steichen, O., Mounier-Véhier, C. & Gosse, P. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 1: Epidemiology of PA, who should be screened for sporadic PA? *Ann. Endocrinol.* **77**, 187–191 (2016).

26. Amar, L. *et al.* SFE/SFHTA/AFCE primary aldosteronism consensus: Introduction and handbook. *Ann. Endocrinol.* **77**, 179–186 (2016).

27. Douillard, C., Houillier, P., Nussberger, J. & Girerd, X. SFE/SFHTA/AFCE Consensus on Primary Aldosteronism, part 2: First diagnostic steps. *Ann. Endocrinol.* **77**, 192–201 (2016).

28. Mulatero, P. *et al.* Genetics, prevalence, screening and confirmation of primary aldosteronism: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of The European Society of Hypertension ∗. *J. Hypertens.* **38**, 1919–1928 (2020).

29. Rossi, G. P. *et al.* A Prospective Study of the Prevalence of Primary Aldosteronism in 1,125 Hypertensive Patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* **48**, 2293–2300 (2006).

30. Funder, J. W. *et al.* The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **101**, 1889–1916 (2016).

31. Zennaro, M.-C., Boulkroun, S. & Fernandes-Rosa, F. L. Pathogenesis and treatment of primary aldosteronism. *Nat. Rev. Endocrinol.* **16**, 578–589 (2020).

32. Zennaro, M.-C., Boulkroun, S. & Fernandes-Rosa, F. An update on novel mechanisms of primary aldosteronism. *J. Endocrinol.* **224**, R63–R77 (2015).

33. Monticone, S. *et al.* Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J. Am. Coll. Cardiol.* **69**, 1811–1820 (2017).

34. Fernandes-Rosa, F. L. *et al.* Genetic spectrum and clinical correlates of somatic mutations in aldosterone-producing adenoma. *Hypertens. Dallas Tex 1979* **64**, 354–361 (2014).

35. El Ghorayeb, N., Bourdeau, I. & Lacroix, A. Role of ACTH and Other Hormones in the Regulation of Aldosterone Production in Primary Aldosteronism. *Front. Endocrinol.* **7**, (2016).

36. Zennaro, M.-C. & Jeunemaitre, X. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 5: Genetic diagnosis of primary aldosteronism. *Ann. Endocrinol.* **77**, 214–219 (2016).

37. Mulatero, P. *et al.* Prevalence and Characteristics of Familial Hyperaldosteronism: The PATOGEN Study (Primary Aldosteronism in TOrino-GENetic forms). *Hypertension* **58**, 797–803 (2011).

38. Graham T. McMahon, MB, BCh, MRCPI, and Robert G. Dluhy, MD. Glucocorticoid-Remediable Aldosteronism. (2004).

39. Carvajal, C. A. *et al.* A New Presentation of the Chimeric CYP11B1/CYP11B2 Gene With Low Prevalence of Primary Aldosteronism and Atypical Gene Segregation Pattern. *Hypertension* **59**, 85–91 (2012).

40. Fernandes-Rosa, F. L., Boulkroun, S. & Zennaro, M.-C. Genetic and Genomic Mechanisms of Primary Aldosteronism. *Trends Mol. Med.* **26**, 819–832 (2020).

41. De Sousa, K. *et al.* Genetic, Cellular, and Molecular Heterogeneity in Adrenals With Aldosterone-Producing Adenoma. *Hypertension* **75**, 1034–1044 (2020).

42. Jouinot, A., Armignacco, R. & Assié, G. Genomics of benign adrenocortical tumors. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **193**, 105414 (2019).

43. Funder, J. Primary Aldosteronism: The Next Five Years. *Horm. Metab. Res.* **49**, 977–983 (2017).

44. Itcho, K. *et al.* Aberrant G protein-receptor expression is associated with DNA methylation in aldosterone-producing adenoma. *Mol. Cell. Endocrinol.* **461**, 100–104 (2018).

45. Cartier, D. *et al.* Expression profile of serotonin4 (5-HT4) receptors in adrenocortical aldosterone-producing adenomas. *Eur. J. Endocrinol.* **153**, 939–947 (2005).

46. Ye, P., Mariniello, B., Mantero, F., Shibata, H. & Rainey, W. E. G-protein-coupled receptors in aldosterone-producing adenomas: a potential cause of hyperaldosteronism. *J. Endocrinol.* **195**, 39–48 (2007).

47. Williams, T. A. *et al.* Teratocarcinoma-Derived Growth Factor-1 Is Upregulated in Aldosterone-Producing Adenomas and Increases Aldosterone Secretion and Inhibits Apoptosis In Vitro. *Hypertension* **55**, 1468–1475 (2010).

48. Cambos, S., Chanson, P. & Tabarin, A. Analysis of steroid profiles by mass spectrometry: A new tool for exploring adrenal tumors? *Ann. Endocrinol.* **82**, 36–42 (2021).

49. Arlt, W. *et al.* Steroid metabolome analysis reveals prevalent glucocorticoid excess in primary aldosteronism. *JCI Insight* **2**, e93136 (2017).

50. Storbeck, K.-H. *et al.* Steroid Metabolome Analysis in Disorders of Adrenal Steroid Biosynthesis and Metabolism. *Endocr. Rev.* **40**, 1605–1625 (2019).

51. Bancos, I. *et al.* Urine steroid metabolomics for the differential diagnosis of adrenal incidentalomas in the EURINE-ACT study: a prospective test validation study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **8**, 773–781 (2020).

52. Meyer, L. S. *et al.* Immunohistopathology and Steroid Profiles Associated With Biochemical Outcomes After Adrenalectomy for Unilateral Primary Aldosteronism. *Hypertension* **72**, 650–657 (2018).

53. Reznik, Y., Amar, L. & Tabarin, A. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 3: Confirmatory testing. *Ann. Endocrinol.* **77**, 202–207 (2016).

54. Bardet, S. *et al.* SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 4: Subtype diagnosis. *Ann. Endocrinol.* **77**, 208–213 (2016).

55. Fassnacht, M. *et al.* Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur. J. Endocrinol.* **175**, G1–G34 (2016).

56. Zantour, B. *et al.* Le corticosurrénalome: une cause exceptionnelle d'hyperaldostéronisme primaire. *Pan Afr. Med. J.* **31**, (2018).

57. Marty, M. *et al.* Diagnostic accuracy of computed tomography to identify adenomas among adrenal incidentalomas in an endocrinological population. *Eur. J. Endocrinol.* **178**, 439–446 (2018).

58. Rossi, G. P. *et al.* An Expert Consensus Statement on Use of Adrenal Vein Sampling for the Subtyping of Primary Aldosteronism. *Hypertension* **63**, 151–160 (2014).

59. Williams, T. A. *et al.* International Histopathology Consensus for Unilateral Primary Aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **106**, 42–54 (2021).

60. Monticone, S. *et al.* Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **6**, 41–50 (2018).

61. Savard, S., Amar, L., Plouin, P.-F. & Steichen, O. Cardiovascular Complications Associated With Primary Aldosteronism: A Controlled Cross-Sectional Study. *Hypertension* **62**, 331–336 (2013).

62. Lin, Y.-H. *et al.* Adrenalectomy reverses myocardial fibrosis in patients with primary aldosteronism. *J. Hypertens.* **30**, 1606–1613 (2012).

63. Rossi, G. P. *et al.* Long-Term Control of Arterial Hypertension and Regression of Left Ventricular Hypertrophy With Treatment of Primary Aldosteronism. *Hypertension* **62**, 62–69 (2013).

64. Ribstein, J., Du Cailar, G., Fesler, P. & Mimran, A. Relative Glomerular Hyperfiltration in Primary Aldosteronism. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 1320–1325 (2005).

65. Rossi, G. P. *et al.* Renal Damage in Primary Aldosteronism: Results of the PAPY Study. *Hypertension* **48**, 232–238 (2006).

66. Fourkiotis, V. *et al.* Effectiveness of eplerenone or spironolactone treatment in preserving renal function in primary aldosteronism. *Eur. J. Endocrinol.* **168**, 75–81 (2013).

67. Briet, M. & Schiffrin, E. L. The Role of Aldosterone in the Metabolic Syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* **13**, 163–172 (2011).

68. Saha, S., Bornstein, S., Graessler, J., Chakrabarti, S. & Kopprasch, S. Aldosterone Hypothesis for Cognitive Impairment in Diabetes Mellitus. *Horm. Metab. Res.* **49**, 716–718 (2017).

69. Brunt, L. M. Minimal access adrenal surgery. *Surg. Endosc.* **20**, 351–361 (2006).

70. Steichen, O. *et al.* SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 6: Adrenal surgery. *Ann. Endocrinol.* **77**, 220–225 (2016).

71. Steichen, O., Zinzindohoué, F., Plouin, P.-F. & Amar, L. Outcomes of Adrenalectomy in Patients with Unilateral Primary Aldosteronism: A Review. *Horm. Metab. Res.* **44**, 221–227 (2012).

72. Steichen, O., Zinzindohoué, F., Plouin, P.-F. & Amar, L. Outcomes of Adrenalectomy in Patients with Unilateral Primary Aldosteronism: A Review. *Horm. Metab. Res.* **44**, 221–227 (2012).

73. Burrello, J. *et al.* The Primary Aldosteronism Surgical Outcome Score for the Prediction of Clinical Outcomes After Adrenalectomy for Unilateral Primary Aldosteronism. *Ann. Surg.* **272**, 1125–1132 (2020).

74. Williams, T. A. *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.* **5**, 689–699 (2017).

75. Pechère-Bertschi, A., Herpin, D. & Lefebvre, H. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 7: Medical treatment of primary aldosteronism. *Ann. Endocrinol.* **77**, 226–234 (2016).

76. Parthasarathy, H. K. *et al.* A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J. Hypertens.* **29**, 980–990 (2011).

77. Hundemer, G. L., Curhan, G. C., Yozamp, N., Wang, M. & Vaidya, A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **6**, 51–59 (2018).

78. Hundemer, G. L., Curhan, G. C., Yozamp, N., Wang, M. & Vaidya, A. Incidence of Atrial Fibrillation and Mineralocorticoid Receptor Activity in Patients With Medically and Surgically Treated Primary Aldosteronism. *JAMA Cardiol.* **3**, 768–774 (2018).

79. Kline, G. A., Pasieka, J. L., Harvey, A., So, B. & Dias, V. C. Medical or surgical therapy for primary aldosteronism: post-treatment follow-up as a surrogate measure of comparative outcomes. *Ann. Surg. Oncol.* **20**, 2274–2278 (2013).

80. Huang, W.-C., Chen, Y.-Y., Lin, Y.-H. & Chueh, J. S. Composite Cardiovascular Outcomes in Patients With Primary Aldosteronism Undergoing Medical Versus Surgical Treatment: A Meta-Analysis. *Front. Endocrinol.* **12**, 644260 (2021).

81. Velema, M. *et al.* Quality of Life in Primary Aldosteronism: A Comparative Effectiveness Study of Adrenalectomy and Medical Treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **103**, 16–24 (2018).

82. Wu, V.-C. *et al.* Long term outcome of Aldosteronism after target treatments. *Sci. Rep.* **6**, 32103 (2016).

83. Wilczynski, C., Shah, L., Emanuele, M. A., Emanuele, N. & Mazhari, A. SELECTIVE HYPOALDOSTERONISM: A REVIEW. *Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol.* **21**, 957–965 (2015).

84. Rajkumar, V. & Waseem, M. Hypoaldosteronism. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2021).

85. Takamatsu, K. *et al.* Appropriate timing for a biochemical evaluation after adrenalectomy for unilateral aldosterone-producing adenoma. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* **92**, 503–508 (2020).

86. Weinberger, M. H., Grim, C. E., Kramer, N. J. & Ganguly, A. Restoration of Renin-Aldosterone Dynamics to Normal Following Surgery in Primary Aldosteronism. *Clin. Exp. Hypertens. A.* **4**, 1715–1726 (1982).

87. Fischer, E. *et al.* Prolonged Zona Glomerulosa Insufficiency Causing Hyperkalemia in Primary Aldosteronism after Adrenalectomy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **97**, 3965–3973 (2012).

88. Sousa, A. G. P., Cabral, J. V. de S., El-Feghaly, W. B., Sousa, L. S. de & Nunes, A. B. Hyporeninemic hypoaldosteronism and diabetes mellitus: Pathophysiology assumptions, clinical aspects and implications for management. *World J. Diabetes* **7**, 101 (2016).

89. Chiang, W.-F. *et al.* Incidence and factors of post-adrenalectomy hyperkalemia in patients with aldosterone producing adenoma. *Clin. Chim. Acta* **424**, 114–118 (2013).

90. Taniguchi, R. *et al.* A Case of Aldosterone-Producing Adenoma with Severe Postoperative Hyperkalemia. *Tohoku J. Exp. Med.* **186**, 215–223 (1998).

91. Huang, W.-T., Chau, T., Wu, S.-T. & Lin, S.-H. Prolonged hyperkalemia following unilateral adrenalectomy for primary hyperaldosteronism. *Clin. Nephrol.* **73**, 392–397 (2010).

92. Gadallah, M., Kayyas, Y. & Boules, F. Reversible suppression of the renin-aldosterone axis after unilateral adrenalectomy for adrenal adenoma. *Am. J. Kidney Dis.* **32**, 160–163 (1998).

93. Baron, S. *et al.* Criteria for diagnosing primary aldosteronism on the basis of liquid chromatography–tandem mass spectrometry determinations of plasma aldosterone concentration. *J. Hypertens.* **36**, 1592–1601 (2018).

94. Shariq, O. A. *et al.* Contralateral suppression of aldosterone at adrenal venous sampling predicts hyperkalemia following adrenalectomy for primary aldosteronism. *Surgery* **163**, 183–190 (2018).

95. Park, K. S. *et al.* Clinical risk factors of postoperative hyperkalemia after adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenoma. *Eur. J. Endocrinol.* **172**, 725–731 (2015).

96. Yorke, E., Stafford, S., Holmes, D., Sheth, S. & Melck, A. Aldosterone deficiency after unilateral adrenalectomy for Conn's syndrome: a case report and literature review. *Int. J. Surg. Case Rep.* **7C**, 141–144 (2015).

97. Sechi, L. A. *et al.* Long-term Renal Outcomes in Patients With Primary Aldosteronism. *JAMA* **295**, (2006).

98. Gordon, R. D. *et al.* UNEXPECTED INCIDENCE OF LOW BLOOD PRESSURE 2 YEARS AFTER UNILATERAL ADRENALECTOMY FOR PRIMARY ALDOSTERONISM. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **16**, 281–286 (1989).

99. Morimoto, S., Takeda, R. & Murakami, M. Does Prolonged Pretreatment with Large Doses of Spironolactone Hasten a Recovery from Juxtaglomerular-Adrenal Suppression in Primary Aldosteronism? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **31**, 659–664 (1970).

100. Brown, J. J. *et al.* Comparison of Surgery and Prolonged Spironolactone Therapy in Patients with Hypertension, Aldosterone Excess, and Low Plasma Renin. *BMJ* **2**, 729–734 (1972).

101. Treistman, N., Moraes, A. B., Cozzolino, S., Teixeira, P. de F. dos S. & Vieira Neto, L. Adrenal Venous Sampling in Primary Aldosteronism: The Usefulness of Contralateral Suppression Index. *Case Rep. Med.* **2019**, 1–4 (2019).

102. Boulkroun, S. *et al.* Adrenal Cortex Remodeling and Functional Zona Glomerulosa Hyperplasia in Primary Aldosteronism. *Hypertension* **56**, 885–892 (2010).

103. Meyer, L. S. *et al.* Single-Center Prospective Cohort Study on the Histopathology, Genotype, and Postsurgical Outcomes of Patients With Primary Aldosteronism. *Hypertension* **78**, 738–746 (2021).

104. Lefebvre, H. *et al.* Paracrine Regulation of Aldosterone Secretion in Physiological and Pathophysiological Conditions. in *Vitamins and Hormones* vol. 109 303–339 (Elsevier, 2019).

105. Faulkner, J. L., Bruder-Nascimento, T. & Belin de Chantemèle, E. J. The regulation of aldosterone secretion by leptin: implications in obesity-related cardiovascular disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* **27**, 63–69 (2018).

106. Dineen, J. & Freeman, R. Autonomic Neuropathy. *Semin. Neurol.* **35**, 458–468 (2015).

107. Lefebvre, H., Prévost, G. & Louiset, E. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Autocrine/paracrine regulatory mechanisms in adrenocortical neoplasms responsible for primary adrenal hypercorticism. *Eur. J. Endocrinol.* **169**, R115–R138 (2013).

108. Ewing, D. J., Martyn, C. N., Young, R. J. & Clarke, B. F. The Value of Cardiovascular Autonomic Function Tests: 10 Years Experience in Diabetes. *Diabetes Care* **8**, 491–498 (1985).

Résumé

Introduction :
L'hyperaldostéronisme primaire (HAP), défini par une surproduction d'aldostérone, correspond à la principale cause d'hypertension artérielle d'origine endocrinienne. La surrénalectomie unilatérale est le traitement indiqué pour corriger les formes d'HAP latéralisé, avec une aldostéronémie normale et une rénine effondrée précocement, cette dernière étant liée à la répression fonctionnelle de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone par l'HAP antérieur. Cependant la littérature décrit des cas d'hypoaldostéronisme post-opératoire transitoire ou prolongé. Il a été récemment démontré que la sécrétion d'aldostérone est physiologiquement stimulée par le système nerveux végétatif via la substance P relarguée par des fibres nerveuses intra-surrénaliennes. L'objectif de ce travail visait à étudier les caractéristiques cliniques et biologiques des patients atteints d'HTAP latéralisé et présentant un hypoaldostéronisme post-surrénalectomie, en recherchant notamment des éléments évocateurs d'une éventuelle atteinte de cette commande nerveuse végétative.

Matériels et méthodes :
Une étude observationnelle rétrospective a évalué l'ensemble des patients de l'Hôpital Européen Georges Pompidou de Paris ayant bénéficié d'une surrénalectomie pour HAP latéralisé, du 1er janvier 2016 au 31 mars 2021. Les patients avec hyporéninisme six mois post-chirurgie ont été séparés en 2 groupes selon qu'ils soient en hypoaldostéronisme ou normoaldostéronémiques. L'ensemble des paramètres cliniques, biologiques, radiologiques (scanner, échographie cardiaque), histologiques ainsi que les données du cathétérisme veineux surrénalien a été colligé en pré- et post- opératoire.

Résultats :
Sur les 61 patients en hyporéninisme post-opératoire, 28 présentaient un hypoaldostéronisme (groupe cas) et 33 étaient normoaldostéronémiques (groupe témoin). Parmi les patients avec hypoaldostéronisme : l'âge moyen était de 47,8 ± 9,6 ans, 39% présentaient une pathologie susceptible de comporter une atteinte du système nerveux végétatif, dont 18% de patients diabétiques, et l'ensemble des patients présentait un excès pondéral évocateur de syndrome métabolique (IMC à 27,8 ± 4,9 kg/m² pré-opératoire, et 28,1 ± 4,8 kg/m² post-opératoire). La biologie retrouvait 25% d'hyperkaliémie post-opératoire et une diminution du débit de filtration glomérulaire de 9,5 ± 4 ml/min en post-opératoire. Lors du cathétérisme veineux surrénalien, l'index de suppression controlatérale était de 0,31 ± 0,39 et 64% des patients présentaient une valeur inférieure au seuil de 0,47, considéré comme prédictif de l'hypoaldostéronisme post-opératoire dans la littérature. Les patients en hypoaldostéronisme avaient une masse ventriculaire gauche inchangée après chirurgie (122,2 ± 41,9 g/m² versus 121,6 ± 38,7 g/m² en pré opératoire). L'examen anatomo-pathologique des tissus surrénaliens ôtés chez ces patients mettait par ailleurs en évidence une riche nodulation corticale du tissu adjacent à la lésion tumorale (zone fasciculée dans 80% des cas, zone glomérulée dans 20% des cas et zone réticulée dans 8% des cas), ainsi qu'une hyperplasie de la zone glomérulée dans 78% des cas et un myélolipome dans 11% des cas. La guérison clinique était majoritaire dans le groupe en hypoaldostéronisme (57 %, p = 0,06).

Conclusion :
Alors que l'hyporéninisme transitoire est fréquent après surrénalectomie pour HAP latéralisé, l'hypoaldostéronisme s'avère rare et doit être suspecté devant une hyperkaliémie inexpliquée. Une supplémentation transitoire en minéralocorticoïde peut alors être nécessaire. Le mécanisme à l'origine de l'hyposécrétion d'aldostérone n'est pas clair. Il est possible qu'il résulte d'une hypoactivité de la commande nerveuse du cortex surrénalien venant s'ajouter à l'inertie de la freination du système rénine-angiotensine. Des études prospectives seront nécessaires pour corréler la présence éventuelle de signes de neuropathie autonome avec la survenue d'un hypoaldostéronisme post-opératoire.