



HAL
open science

Rôle de la copeptine dans le diagnostic différentiel d'hyperaldostéronisme primaire et d'hypertension à rénine basse : étude pilote

Elisa Rinaldi

► To cite this version:

Elisa Rinaldi. Rôle de la copeptine dans le diagnostic différentiel d'hyperaldostéronisme primaire et d'hypertension à rénine basse : étude pilote. *Endocrinologie et métabolisme*. 2023. dumas-04279734

HAL Id: dumas-04279734

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04279734v1>

Submitted on 10 Nov 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



UNIVERSITE' DE PICARDIE JULES VERNES
FACULTE' DE MEDECINE
2023
THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Rôle de la copeptine dans le diagnostic différentiel
d'hyperaldostéronisme primaire et d'hypertension à
rénine basse : étude pilote**

N° 2023 -107.

Spécialité de diabétologie, endocrinologie et Nutrition

Présentée publiquement le 22 Septembre 2023 par

Elisa Rinaldi

Jury :

Président :

Madame le Professeur Rachel Desaillood

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Maciej Kubala

Monsieur le Docteur François Brazier

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Abdallah Al-Salameh

Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques)

Chef du service HDJ mutualisé

Chevalier de l'ordre National du Mérite

Je vous suis sincèrement reconnaissante d'avoir accepté de présider ce jury de thèse et pour l'aide précieuse que vous m'avez apportée tout au long de ces années d'internat. Merci de tout ce que vous m'avez appris en hôpital du jour avec votre excellente pédagogie et votre passion pour l'endocrinologie et pour cette profession. Soyez assuré de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Maciej KUBALA

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Cardiologie

Chef du service de cardiologie, rythmologie et stimulation cardiaque

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse et de juger ce travail. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance et ma gratitude.

Monsieur le Docteur François BRAZIER

Praticien Hospitalier

Service de Néphrologie

CHU AMIENS Picardie

Je vous suis sincèrement reconnaissante d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse et de l'intérêt que vous avez montré au sujet. Soyez assuré de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Abdallah AL-SALAMEH

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier.

Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition

CHU Amiens Picardie

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de diriger ce travail, pour votre regard précis et rigoureux et pour tout ce que vous m'avez appris dans le service et lors de l'écriture de ce travail de thèse.

REMERCIEMENTS

Un grand merci également à toute *l'équipe de diabétologie du CHU d'Amiens*, à partir des médecins seniors, qui m'ont accompagnée à fur et à mesure de semestres avec bienveillance, passion et patience. J'ai énormément aimé travailler avec vous ces dernières années. Vous avez toujours été là pour moi, pour toutes mes questions, pour tous mes doutes et pour tous mes erreurs (y compris les corrections de fautes de grammaires dans les courriers). Un grand merci à *Nacera* pour m'avoir appris à être un interne et à écrire « paires crâniennes »; à *Marine* pour les moments d'humeur partagés autour des glaces et des petits déjeuners des astreintes; à *Agnès* pour ton humanité et passion; à *Marie* pour tout ce que tu m'a appris avec ton rigueur et infinie patience; enfin aussi à mon super CCA *Sébastien* qui a rattrapé toutes mes « bêtises » que j'ai la chance d'avoir comme ami. Un grand merci aussi à toutes les secrétaires, toujours souriantes et toujours au point, à toute l'équipe paramédicale.

J'adresse mes sincères remerciements également au *Monsieur le Professeur Antoine Tabarin*, professeur d'endocrinologie au CHU de Bordeaux, pour m'avoir accueillie dans son service et dans sa belle ville de Bordeaux. J'ai adoré mon semestre d'inter-CHU où j'ai pu apprendre énormément de choses avec une équipe simplement adorable : merci beaucoup à *Mathilde* pour avoir partagé avec moi les aventures du A3, à *Marie*, à *Marie-Laure*, à *Virginie* et au *Dr Haissaguerre* pour votre aide et bienveillance.

Un grand merci également à *l'Equipe du CH de Corbie*, qui m'a accueillie pour mon tout premier semestre. Ornella et Iléna, merci de votre patience et votre douceur.

Merci aussi à *l'Equipe de Cardiologie du CH de Saint Quentin*. Je ne peux que conclure en disant « I love St Q ». J'y bois mon café tous les matins.

Merci à tous mes co-internes, les stages n'auraient pas été aussi drôles sans vous.

Merci à l'équipe des endocs : *Lise* best promo ever (cit), *Nesrine* pour ton énergie et ta bonne humeur, *Elsa* pour m'avoir tellement fait rigoler, *Joe* qui m'a appris à donner une 2^{ème} possibilité, *Pauline et Juliette* les « vieilles internes » qui m'ont guidé lors de premiers jours compliqués de l'internat, *Caterina*, ma compatriote perdue dans la Somme, *Edgardo* et les soirées du G4, *Simon* pour ta capacité de caler des blagues sur la Picardie dans les diapos du G4, *Aline et Mathilde* et votre douceur, *Julie* et ta sagacité, *Mr Magnifico* le nome dit déjà tout.

Un grand merci à l'endocrinologue adoptée, *Léa*. T'as été la meilleure co-interne et j'ai eu la chance de partager mon semestre en HDJ avec toi.

Il caro **Fabio**, qui le force à écouter « puollayé poullayé poullayé » tout l'après midi dans le bureau comme fond sonore de ses blagues perfides mais beaucoup trop marantes. Grazie anche a **Marine**, la mia studentessa d'italiano preferita et la fille plus énergétique que je n'ai jamais rencontrée.

Un grand merci à l'équipe saint quentinoise : son altesse **Louis XIV, Rivana** et ton optimisme sans limites, **Thibault et Michael** ; et aux filles bordelaises **Lisa, Yéléna, Romane**.

Il grazie più speciale lo voglio dedicare alla **mia Mamma et al mio Papà**. Siete i genitori migliori che una persona possa desiderare. Non mi avete mai fatto mancare niente et mi sento amatissima ogni giorno. Se sono qui oggi, è grazie al vostro sostegno e a ciò che mi avete insegnato ad essere. Mi pesa molto esservi così lontana e so che anche per voi è un grande sacrificio, ma l'amore e la gratitudine non si misurano in chilometri. Sarò sempre disponibile per voi.

Un grande grazie va anche a te **Desho**. Le nostre folli lotte sul divano hanno sicuramente avuto un ruolo nel forgiare la persona che sono. Sono molto grata che siamo sempre riuscite a restare così unite. Qualunque cosa succeda e ovunque finiremo a vivere, sarò sempre la tua pestifera sorella. Spero che con questo nuovo diploma potrò essere finalmente ammessa ad Harvard.

Nonna Antonietta, ho sempre immaginato questo giorno in tua presenza. Anche se faccio “il lavoro più brutto del mondo”, so che saresti stata molto fiera di me oggi, come lo sei sempre stata. **Nonno Ciaccio**, grazie per avermi fatto ereditare la testardaggine dei Cocions, piuttosto utile nel lavoro che ho scelto di fare. Sono sicura che avresti sparato una battutona maligna che mi avrebbe fatto ridere a crepapelle. Mi mancate tutti e due davvero tanto. Sarebbe stato bello avervi qui oggi.

Sono molto fortunata ad avere anche la mia **famiglia Goriziana**. Cari zii et cari cugini, grazie mille dei vostri “in bocca al lupo” et del vostro sostegno a distanza.

Maxime, un grande merci lo devo anche a te. Ti ringrazio di tutte le interminabili ore di Flixbus, di tutte le chiamate su Whatsapp con la connessione terribile, di tutte le sere in cui mi hai dovuta aspettare quando uscivo tardi dal lavoro, di essere venuto a vivere in Cracktown, di avermi sopportata quando divento un enfant terrible. Grazie di esserti preso cura di me e di avermi amata per tutti questi anni. Ho solo voglia di vivere delle nuove Mimidge adventures insieme alla mia persona preferita sulla faccia della terra.

Un énorme merci aux amiénois. Grazie **Melania** di aver condiviso i primi passi disperati della nostra nuova vita francese nel Nord. Guardaci ora come siamo felici qui! Merci merci merci à ma famille amiennoise acquise du Terril : j'ai passé au Terril les meilleurs moments, malgré les rats et malgré Beatrice. Merci de ton chaleureux bienvenu **Hugue**, merci à ton poncho et à ta guitare ; merci à **Elisabeth** pour ta joie de vivre, pour ton énergie et pour ta liberté ; merci à **Andy** pour ton originalité et pour m'avoir toujours donné une nouvelle optique sur les choses, merci à **Giacco**, il a été un honneur d'habiter avec le futur maire d'Amiens ; merci **Audrey** pour avoir sauvé le potager ; merci **Alex** pour nous avoir aidé à faire le déménagement en gueule de bois ; merci à cette patatona de **Pincess Estampe**. J'y tiens à remercier aussi les « colocs abusifs » du Terril : ce fou d'un **Mathieu** et **Laurine**, ma compagne de patins, de soirée de maminette et également de soirées hardcore.

Grazie a Padova, dove ho passato i più begli anni della mia vita. Avrò sempre un tuffo al cuore quando camminerò per le tue belle strade lastricate di bolognini e quando ripenserò alle serate marce, alle ore passate in aule studio polverose, ai corsi incomprensibili, allo stendersi al sole in Prato della Valle, all'aria fresca del mattino d'estate in biciletta. Ma Padova non sarebbe certo stata così epica senza i Padovani acquisiti: **Piro et Mitch** e solo il meglio del FVG, le follie di **Gianni**, la tombola di Natale di **Anna Santini**, i gossip center dei **Busignon**, la museruola di **Marta Tobaldini**, gli svenimenti peruviani di **Giulia**, il comunismo di **Enrico** et lo swag di **Frasca**, i pomodori sul terrazzo di **Alessandra Scafa** e tutti i super **coinquilini di Via de Lellis**. **Greta**, ci pensavi mentre studiavamo 13 ore al giorno su skype che questo giorno sarebbe arrivato? Senza di te non ce l'avrei mai fatta a superare l'ECN.

La parte più intensa di questi bei ricordi Padovani la devo ovviamente alle mie due cocorite preferite, **Laura e Fede**. Il più grande difetto della Francia è che non ci siete voi due.

Professeur **Lollo**, mentre scrivo queste righe sento già rimbombare nelle orecchie “Dottore, dottore” a 700 mila Decibel. Sono molto grata a Padova di avermi fatto incontrare il chico mas loco di Fontana Fredda. Sono felice che siamo riusciti a restare così vicini.

Merci aussi à l'équipe de *l'Erasmus*. **Tyflemme, Kasia, Francesca, Riccardo, Lucas, Lorenzo Bicicletta**, j'ai tellement adoré la France lors de mon Erasmus que j'ai fini par y venir habiter. Je ne sais pas si je l'aurais autant aimée sans votre présence.

ABSTRACT

Introduction: Primary aldosteronism (HAP) is a common condition with a significant impact on cardiovascular mortality. The diagnosis of HAP is complex and relies on the aldosterone-to-renin ratio (RAR), which can be falsely elevated in cases of low-renin hypertension (HRB). Copeptin, a peptide secreted equimolarly with ADH and reflective of the body's hydroelectrolytic status, could be a tool for the differential diagnosis of HAP and HRB.

Methods: A retrospective study conducted at CHU d'Amiens involving 27 patients who met the criteria for primary hyperaldosteronism screening according to the recommendations of the SFE and had undergone copeptin testing. Patients were divided into three subgroups based on hormonal profile: low-renin hypertension (HRB), primary hyperaldosteronism (HAP), and other (HNN).

Results: No statistically significant difference in copeptin levels was found between the HRB and HAP groups (HRB at 5.5 pmol/L, HAP at 9.4 pmol/L, $p=0.26$). A significant correlation was found between copeptin and estimated glomerular filtration rate (eGFR) ($p=0.04$), creatinine levels ($p=0.04$), and mean blood pressure on the day of sampling ($p=0.02$). No significant correlations were observed with aldosterone, renin, aldosterone excretion, and serum sodium levels.

Conclusion: An elevation in plasma copeptin levels is observed in both HRB and HAP, but it is approximately 2 times higher in HAP. However, there is a substantial overlap in values between the two groups. Copeptin measurement on its own is not a reliable tool for differentiating between HAP and HRB forms.

Keywords: copeptin, ADH, low-renin hypertension, primary hyperaldosteronism, hypertension.

RESUMÉ

Introduction : L'hyperaldostéronisme primaire (HAP) est une pathologie fréquente avec un impact important sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. Le diagnostic d'HAP est complexe et basé sur le rapport aldostérone sur rénine (RAR), qui peut être faussement élevé en cas d'hypertension à rénine basse (HRB). Le dosage de la copeptine, peptide sécrété de manière équimolaire à l'ADH et donc reflet du statut hydroélectrique corporel, pourrait être outil pour le diagnostic différentiel d'HAP et d'HRB.

Méthode : Étude rétrospective menée au CHU d'Amiens concernant 27 patients explorés pour dépistage d'HAP selon les recommandations de l'SFE et pour lesquels un dosage de la copeptine avait été réalisé. Les patients ont été divisés en 3 sous-groupes selon le profil hormonal: hypertension à rénine basse (HRB), hyperaldostéronisme primaire (HAP) et autre (HNN).

Résultats : absence de différence statistiquement significative du taux de copeptine entre le groupe HRB et HAP (HRB à 5,5 pmol/L, HAP à 9,4 pmol/l, $p=0,26$). Corrélation significative retrouvée entre copeptine et DFG ($p=0,04$), créatininémie ($p=0,04$) et PA moyenne ($p=0,02$). Absence de corrélation significative avec aldostéronémie, réninémie, aldostéronurie et natrémie.

Conclusion : Une élévation de la copeptine plasmatique est mise en évidence dans l'HRB et dans l'HAP, mais elle est environ 2 fois plus importante dans l'HAP. Toutefois, il existe un important chevauchement de valeurs entre les deux groupes. Le dosage de la copeptine à lui seul n'est pas un bon outil pour différencier les formes d'HAP et d'HRB.

Mots clés : copeptine, ADH, hypertension à rénine basse, hyperaldostéronisme primaire, hypertension.

TABLE DE MATIERES

1	Introduction	17
1.1	Les protagonistes de la régulation hydro-électrique	17
1.1.1	Le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS)	17
1.1.2	L'aldostérone	18
1.1.2.1	La synthèse de l'aldostérone	18
1.1.2.2	La régulation de la sécrétion d'aldostérone	18
1.1.2.3	L'action de l'aldostérone	21
1.1.3	L'hormone antidiurétique ADH	22
1.1.4	La copeptine	24
1.1.4.1	Généralités sur la Copeptine	24
1.1.4.2	La copeptine comme marqueur de pathologie	26
1.2	Hypertensions à rénine basse	30
1.2.1	Hyperaldostéronisme primaire	31
1.2.1.1	Épidémiologie et étiologie de l'hyperaldostéronisme primaire	31
1.2.1.2	Le diagnostic d'Hyperaldostéronisme primaire	33
1.2.1.3	Traitement de l'hyperaldostéronisme primaire	39
1.2.2	HTA avec rénine basse autres que l'hyperaldostéronisme primaire	41
1.2.2.1	Hypertension essentielle à rénine basse	41
1.2.2.2	HTA à rénine basse secondaire à la prise de réglisse et pamplemousse	42
1.2.2.3	HTA à rénine basse liée à un excès glucocorticoïde	42
1.2.2.4	HTA à rénine basse dans le syndrome de Liddle	42
1.2.2.5	HTA à rénine basse liée à un excès apparent en minéralocorticoïdes	43
1.2.2.6	HTA à rénine basse dans le syndrome de Gordon	43
1.2.2.7	HTA à rénine basse dans l'hyperplasie congénitale des surrénales	43
1.2.2.8	HTA à rénine basse dans la résistance aux glucocorticoïdes	44
1.2.2.9	HTA à rénine basse liée à une hyper activation du récepteur minéralocorticoïde 44	
1.2.2.10	HTA à rénine basse dans le contexte de tumeur produisant le DOC	44
1.3	Le souris <i>DOCA-salt</i> : un modèle animal d'hyperaldostéronisme primaire	44
2	Rationnel de l'Etude	46
3	Matériel et Méthode	47
4	Statistiques	49
5	Résultats	49
6	Discussion	56
7	CONCLUSION	62
8	BIBLIOGRAPHIE	63

Liste des Abréviations

ACTH hormone adrénocorticotrope
ADH hormone anti diurétique
AngII angiotensine II
APA *Aldosterone-Producing Adenoma*
APCC *Aldosteron producing cell cluster*
ARP activité de la rénine plasmatique
AVC accident vasculaire cérébrale
AVP arginine-vasopressine
DOCA-salt souris expérimentale, modèle d'HTA à rénine basse
DFG débit de filtration glomérulaire
ENaC *epithelial sodium channel*
GR récepteur de glucocorticoïdes
HAP hyperaldostéronisme primaire
HF hyperaldostéronisme familial
HNN hypertension non rénine basse non hyperaldostéronisme primaire
HRB hypertension à rénine basse
HTA hypertension artérielle
IRC insuffisance rénale chronique
MAPA mesure ambulatoire de la pression artérielle pendant 24 heures
MR récepteur de minéralocorticoïdes
NGS *Next generation sequencing*
PRA *plasma renin activity*
RAAS système rénine angiotensine aldostérone
RAR rapport aldostérone sur rénine
RD rénine directe
SAS syndrome d'apnée du sommeil
SFE Société Française d'Endocrinologie
SIADH Syndrome de sécrétion inapproprié en ADH
SNA Système nerveux autonome
PAD pression artérielle diastolique
PAS pression artérielle systolique
VCI veine cave inférieure
11BHSD2 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase 2

1 Introduction

1.1 Les protagonistes de la régulation hydro-électrique

1.1.1 Le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS)

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) joue un rôle essentiel dans la régulation de l'équilibre hydro-électrique ainsi que dans système cardiovasculaire. Il s'agit d'un processus de protéolyse en deux étapes qui amène à la formation de l'angiotensine II, responsable, entre autres, d'une augmentation de la pression artérielle et d'une expansion volémique.

L'angiotensinogène, produit au niveau hépatique, est dans un premier temps transformé au niveau plasmatique en angiotensine I par la rénine. Cette dernière est exclusivement sécrétée, au niveau rénal, par les cellules granulaires juxta-glomérulaires en réponse à une diminution de la pression artériolaire afférente perçu au niveau de la *macula densa*, à une diminution de la réabsorption de sodium par le canal NaKCCCL et à l'activation du système nerveux sympathique¹. La sécrétion de rénine est inhibée par une augmentation de sodium au niveau de la macula densa, ainsi que par l'angiotensine II par retrocontrôle².

L'angiotensine I est ensuite convertie en angiotensine II via l'action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), produit par l'épithélium pulmonaire. L'angiotensine II exerce ses effets en se liant à ses récepteurs à 7 domaines transmembranaires : le récepteur AT1, responsable de la majorité des effets, et le récepteur AT2, qui semble avoir un rôle antagoniste à celui du récepteur AT1.³ L'angiotensine II permet une activation du système nerveux sympathique entraînant une vasoconstriction périphérique et une accélération de la fréquence cardiaque avec la libération de noradrénaline. En parallèle, elle induit une rétention hydrosodée via la stimulation de la production surrénalienne d'aldostérone³, l'activation de la pompe Na⁺/K⁺-ATPase au niveau du tubule contourné distal et du canal collecteur³ et la stimulation du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) au niveau du tubule contourné proximal⁴. L'activation hypothalamique par les récepteurs AT1 est quant à elle responsable de la sécrétion d'hormone anti-diurétique (ADH) qui permet une réabsorption d'eau pure au niveau du tube collecteur via une augmentation de la synthèse des aquaporines.³

Les données les plus récentes ont permis de comprendre qu'il ne s'agit pas d'un système unique, mais plutôt une interaction entre le "RAAS circulant" et de nombreux "RAAS tissulaires". La synthèse d'angiotensine II est réalisé au niveau plasmatique, mais les composantes du système peuvent diffuser au niveau interstitielle et réaliser une sécrétion d'angiotensine aussi

localement, avec des effets propres de régulation sur les organes cibles (RAAS endothéliale, RAAS cérébrale, RAAS rénale etc).

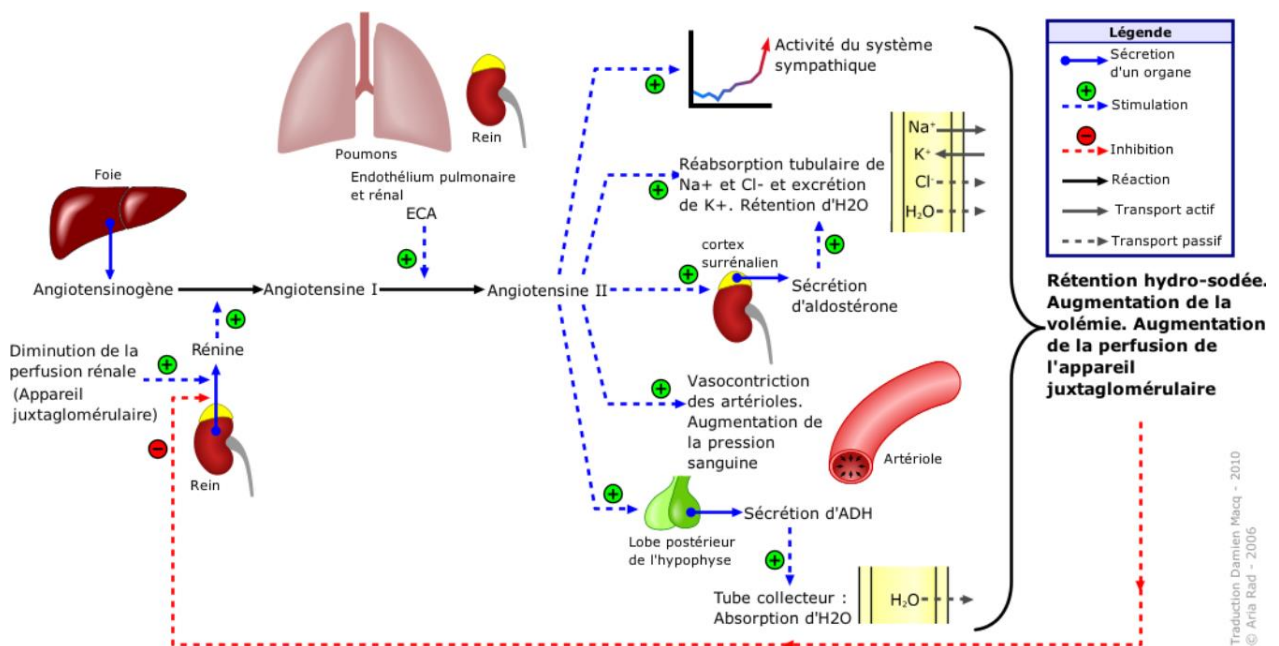


FIGURE 1 : Système Rénine- angiotensine- aldostérone. Reproduit de la référence (figure 1) avec l'autorisation de Wikipedia, Système Rénine- angiotensine- aldostérone system.png, auteur A. Rad.

1.1.2 L'aldostérone

1.1.2.1 La synthèse de l'aldostérone

L'aldostérone est une hormone stéroïdienne produite presque exclusivement par la zone glomérulée de la corticale surrénalienne. Les enzymes de la stéroïdogénèse ont été retrouvées également au niveau cardiaque et vasculaire, mais la quantité d'ARNm retrouvé à ce niveau reste négligeable⁵. L'aldostérone est synthétisée à partir du cholestérol par le biais de plusieurs étapes enzymatiques. Le cholestérol est converti en prégnénolone par l'action de la CYP450 (hydrolyse la chaîne carbonée latérale), puis transformée en progestérone par la 3-beta-hydroxystéroïde déshydrogénase. Le progestérone est transformé en 11-déoxycorticostérone (DOC) à travers l'hydroxylation du groupement méthyle en position 21 grâce à l'action de la 21-hydroxylase. Par la suite, l'hydroxylation en position 11 par la 11-β-hydroxylase amène à la formation de la corticostérone. L'étape finale est la production d'aldostérone par l'aldostérone synthase, codée par le gène CYP11B2 situé sur le chromosome 8q21-22.⁶

1.1.2.2 La régulation de la sécrétion d'aldostérone

La sécrétion d'aldostérone est principalement régulée par l'angiotensine II. En cas d'hypotension ou d'hypovolémie, l'interaction de l'angiotensine II avec son récepteur AT1 induit une activation de la voie de l'inositol 1,4,5-trisphosphate/diacylglycérol amenant à une dépolarisation membranaire à travers la fermeture de canaux potassiques et qui active les canaux du calcium

(*voltage-transient T channels* et *long-lasting l-type Ca²⁺ channels*). L'influx de calcium au niveau cytoplasmique stimule la transcription nucléaire de l'aldostérone synthase⁵⁻⁷.

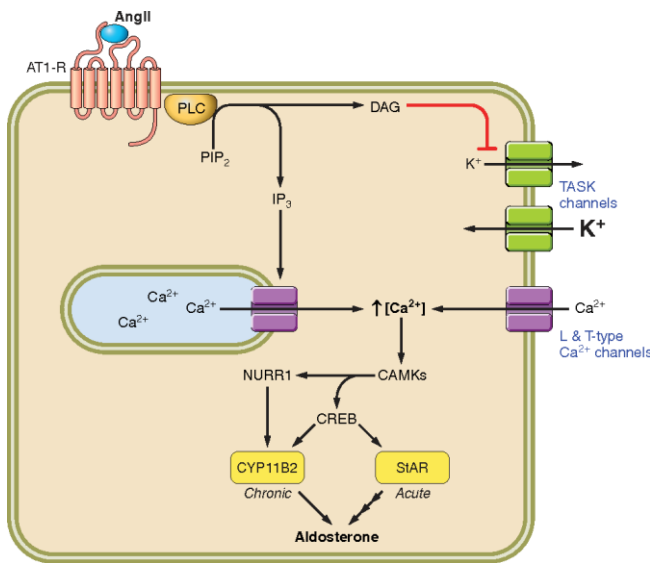


FIGURE 2. Mécanisme intracellulaire de l'action de l'angiotensine II sur la stimulation de la sécrétion d'aldostérone au niveau de la cellule surrénale de la zone glomérulaire. Reproduit de la référence (figure 2) avec l'autorisation de *Physiological reviews*. Références bibliographiques de l'article: Stowasser M and Gordon RD, Primary Aldosteronism: Changing Definitions and New Concepts of Physiology and Pathophysiology Both Inside and Outside the Kidney, *Physiological reviews* (2016), 96.4: 1327-8.

Cependant, plusieurs études ont mis en évidence qu'en cas de blocage du système RAAS (avec une IEC ou un sartan), on observe initialement une baisse de 30 à 40 % des taux d'aldostérone circulant, suivie d'une nouvelle augmentation après 6 mois de traitement et ce malgré l'absence de rehaussement de l'angiotensine II. Ce phénomène, connu sous le nom d' "*échappement de l'aldostérone*", suggère l'implication de mécanismes de régulation autres que le RAAS⁸.

L'hyperkaliémie stimule la sécrétion d'aldostérone de manière indépendante du système RAAS. Les principaux canaux potassiques au niveau de la cellule glomérulaire sont les *TWIK-related potassium channel* (TASK-1, TASK-2, TASK-3) et le *inward rectifying potassium channel Kir3.4* (KCNJ5)⁶. Les canaux potassiques sont normalement perméables au potassium, permettant une hyperpolarisation membranaire. Lors d'une augmentation de la kaliémie extracellulaire, on observe une dépolarisation membranaire avec activation de canaux calciques amenant à la transcription de la CYP11B2.⁷ La kaliurèse induite par l'aldostérone permet une rééquilibration du taux de potassium extracellulaire.³

La sécrétion d'aldostérone est également stimulée par le passage en orthostatisme, raison pour laquelle les dosages d'aldostérone et rénine étaient anciennement réalisés en position assise et début. L'activation des barorécepteurs entraîne une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone.

L'ACTH présente une action stimulante sur la sécrétion minéralocorticoïde, cependant moins marquée que celle sur la sécrétion de cortisol. L'immunohistochimie sur le cortex surrénalien sain retrouve la présence du récepteur melanocortin-2 (MC2R) au niveau de la zone glomérulée. Les études du transcriptome ont montré une surexpression de ce type de récepteur dans les adénomes de Conn et dans les formes d'hyperaldostéronisme micronodulaire. Certaines équipes ont proposé de test de stimulation à l'ACTH et de suppression à la dexaméthasone pour le diagnostic différentiel de formes unilatérales (plus sensibles aux variations d'aldostérone induites par l'ACTH) et bilatérales d'hyperaldostéronisme primaire, mais ces tests ne sont pas recommandés actuellement⁹.

La sécrétion d'aldostérone est également régulée par les œstrogènes, qui sembleraient avoir un tonus inhibiteur sur la synthèse d'aldostérone via le récepteur de type beta ($ER\beta$)¹⁰.

Le système immunitaire semble stimuler la sécrétion d'aldostérone, par le biais de l'action paracrine de la sérotonine, produite par les mastocytes de la zone glomérulée de la cortex surrénalienne. Une hypersécrétion de sérotonine a été observée dans les adénomes de Conn, qui présentent un grand nombre de mastocytes. Des études *in vitro* et *in vivo* ont démontré une augmentation de la sécrétion d'aldostérone en présence d'un inhibiteur du récepteur de la sérotonine.¹¹

L'endothéline (ET1), produite par les cellules endothéliales vasculaires, permet également une stimulation de la sécrétion d'aldostérone surrénalienne réalisant un cercle vicieux avec effet sur le remodelage fibrotique et le stress oxydatif, responsables d'athéroscléroses et du dysfonctionnement endothélial⁵. L'urotensine II et un peptide vasoactif exprimé également par le tissu vasculaire. Une élévation de taux circulants d'urotensine II a été associée à une majoration de la transcription d'aldostérone dans des modèles animaux⁶.

La substance P est une tachykinine sécrétée par des fibres nerveuses qui joue dans la régulation des vomissements et de la douleur. Le récepteur de la substance P (NK1R) est exprimé au niveau des cellules glomérulaires et semble stimuler la stéroïdogénèse surrénalienne¹². Il est en effet suggéré qu'une surstimulation de la voie nerveuse de la substance P, puisse être responsable de l'hyperaldostéronisme relatif observé chez les sujets obèses, les sujets avec HTA à rénine basse et les sujets avec syndrome d'apnée du sommeil, connus pour avoir une hyperactivation du système nerveux sympathique.⁸

La dopamine présente également de récepteurs au niveau de cellules surrénaliennes, où elle semble avoir un effet inhibiteur sur la sécrétion d'aldostérone induite par l'angiotensine II.⁶

L'hyponatrémie, en elle-même, peut entraîner une stimulation de la sécrétion d'aldostérone, indépendamment du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS). Le récepteur V1b de l'ADH est exprimé au niveau surrénalien^{13,14}. Des études ont montré que dans des modèles expérimentaux de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), la sécrétion d'aldostérone est stimulée malgré l'inhibition du système RAAS due à l'expansion du volume sanguin¹⁵. En accord avec ces données, des études *in vitro* sur des cultures de cellules de la zone glomérulée du cortex surrénalien ont démontré que l'ADH permet une sécrétion puissante d'aldostérone, de la même intensité que celle induite par l'angiotensine II¹⁶.

Des valeurs élevées de PTH ont été retrouvées chez les sujets avec hyperaldostéronisme primaire et le récepteur de la PTH a été retrouvé au niveau des adénomes de Conn. La PTH semble pouvoir potentialiser les effets de l'angiotensine II.⁶

La sécrétion d'aldostérone semble être également stimulée par la leptine et les VLDL.¹⁷

1.1.2.3 L'action de l'aldostérone

Le récepteur de l'aldostérone (récepteur minéralocorticoïdes, MR) appartient à la famille des récepteurs stéroïdiens. L'aldostérone induit la dissociation des protéines chaperons du MR pour former des dimères ligand-récepteurs qui se transloquent vers le noyau cellulaire, où ils modulent l'activité des facteurs de transcription, les HRE (*hormone responsive element*).⁵ Le récepteur minéralocorticoïde (MR) a une affinité similaire pour les minéralocorticoïdes et pour les glucocorticoïdes. La concentration de cortisol dans la circulation plasmatique est plus élevée que celle de l'aldostérone (entre 100 et 1000 fois). Cependant, l'action spécifique de l'aldostérone sur le MR est rendue possible grâce à la présence de l'enzyme 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase 2 (11BHSD2) au niveau du tubule contourné distal du néphron rénal. Cette enzyme permet l'oxydation du cortisol en sa forme inactive, la cortisone, permettant ainsi une régulation spécifique du MR par les minéralocorticoïdes à ce niveau.

Au niveau rénal, les transporteurs du sodium sensibles à l'aldostérone sont le NCC (Cotransporteur Na-Cl) au niveau du tubule contourné distal et l'ENaC (Epithelial Sodium Channel) au niveau du canal collecteur. Ces deux types de canaux seraient surexprimés en cas d'hyperaldostéronisme¹⁵. L'activation du MR favorise également l'expression des canaux potassiques dans le tubule collecteur, ce qui permet la sécrétion de potassium dans l'urine. La pompe sodium-potassium ATPase est également stimulée par l'aldostérone et contribue à la réabsorption de sodium et à l'excrétion de potassium.³ Toujours au niveau rénale, l'aldostérone

favorise l'excrétion d'ions hydrogène dans les tubules rénaux, participant à l'équilibre acido-basique de l'organisme.

Le MR est exprimé également au niveau cardiaque et de vaisseaux, où l'aldostérone exerce des effets immédiats médiés par la voie de l'inositol triphosphate (vasoconstriction de cellules muscles lisses de vaisseaux, majoration de la production des espèces réactives de l'oxygène, baisse de la production de NO) et des effets retardés médiés par une transcription génétique (accélération la croissance de myofibroblaste, stimulation de la cascade inflammatoire, stimulation de l'apoptose de myocytes). L'aldostérone exerce un effet néfaste sur le système cardiovasculaire qui amène à une dysfonction ventriculaire, endothéliale et au remodelage fibrotique.^{3,5} Ces effets sembleraient être potentialisés par le régime riche en sel, en soi responsable d'un épaissement fibrotique de la couche endothéliale vasculaire et à un dysfonctionnement de la NO-synthase³.

1.1.3 L'hormone antidiurétique ADH

La vasopressine, également connue sous le nom d'hormone antidiurétique (ADH) ou d'arginine vasopressine (AVP), est une hormone sécrétée par les noyaux supra-optique et paraventriculaire de l'hypothalamus. La structure moléculaire de l'ADH a été identifiée pour la première fois en 1952¹⁸ : il s'agit d'un polypeptide composé de 9 acides aminés, synthétisé à partir d'un précurseur de 164 amino-acides. Son gène est localisé sur le chromosome 20 (20p13) et présente 3 exons et 2 introns. Le précurseur est synthétisé au niveau de noyaux paraventriculaires et magnocellulaires de l'hypothalamus, puis le peptide de signalisation est clivé au niveau du réticule endo plasmatique de ces neurones. Il est ultérieurement séparée en néurophysin-2, copeptine et ADH lors du transport le long des axones. L'ADH ainsi produite, est stockée dans les granulations de la posthypophyse jusqu'à la stimulation de sa sécrétion¹⁹. La structure moléculaire de l'ADH comprend deux cystéines qui sont reliées entre elles par un pont disulfure. La structure moléculaire de la vasopressine est très similaire à celle d'une autre hormone sécrétée par la posthypophyse, l'ocytocine, avec laquelle elle partage 7 acides aminés sur les 9 de la séquence peptidique.

Les minimales modifications de la pression osmotique extracellulaire et les variations plus marquées du volume extracellulaire sont perçues par des cellules spécialisées de la région antérieure de l'hypothalamus, appelés osmoregulateurs. L'activation de ces derniers, stimule le relargage d'ADH au niveau du noyau paraventriculaire. Un autre mécanisme de libération d'ADH passe par les noyaux paraventriculaires en réponse au stress.¹⁹ Les mécanismes précis de libération de l'ADH au niveau centrale ne sont pas encore complètement élucidés.

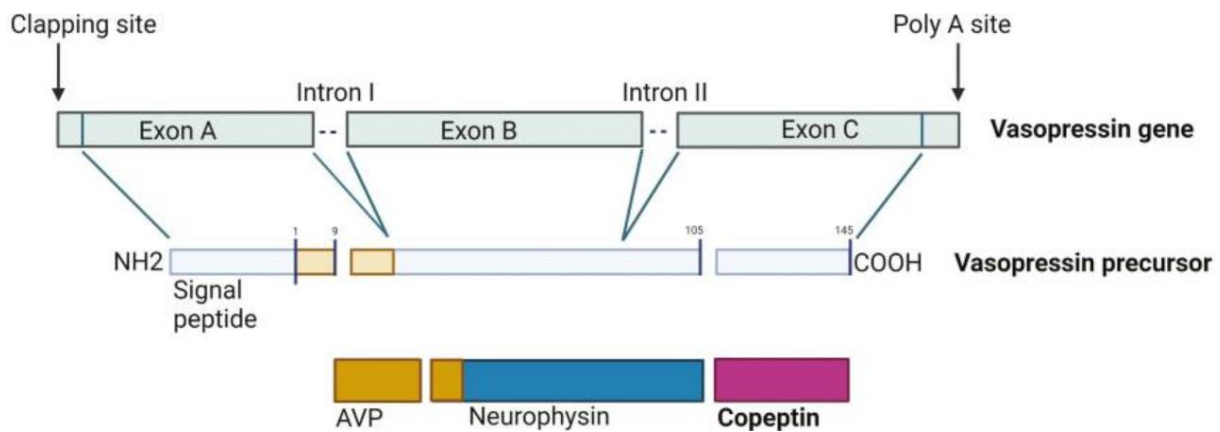


FIGURE 3. Synthèse de l'ADH. Reproduit de la référence (figure 3) avec l'autorisation de *J Clin Endocrinol Metab*. Références bibliographiques de l'article: Christ-Crain M, Refardt J, Winzeler B. Approach to the Patient: "Utility of the Copeptin Assay". *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 May 17;107(6):1727-1738.

Une fois libérée dans la circulation systémique, l'ADH se lie spécifiquement à ses récepteurs couplés à de protéines G^{20} :

1. Le récepteur V2 (AVPR2) est situé au niveau de la membrane basolatérale du tubule collecteur rénal et stimule l'exocytose des aquaporines 2 (AQP2), qui sont des canaux spécifiques pour le passage de l'eau pure (voie de signalisation de l'adénosine monophosphate cyclique (cAMP)).²⁰ Le récepteur V2 semble également contribuer à l'activation du canal épithélial pour le sodium ENaC (*épithélial sodium channel*) dans le néphron distal. Ce dernier participe à la réabsorption de sodium pour compenser, du moins en partie, l'effet de la réabsorption d'eau pure réalisée par les aquaporines au niveau du tubule collecteur.²¹
2. Le récepteur V1a (AVPR1a) active la voie du phosphatidil-inositol et est largement exprimé dans différents tissus et organes, tels que les cellules du muscle lisse, des vaisseaux sanguins, le foie, le myocarde, le système cérébral et les plaquettes. Son rôle principal est associé à la vasoconstriction de cellules muscles lisses, possible à des concentrations d'ADH plus élevées que celles requises pour activer les aquaporines²². L'action précise du récepteur AVP1a dans le mécanisme de vasoconstriction reste encore incomplètement élucidé et il semble rester marginal. Aucune modification du tonus vasculaire ou de la tension artérielle n'a été observée chez les sujets atteints de diabète insipide central. L'action du récepteur V1 permet également l'activation de la cascade de coagulation plaquettaire, conférant ainsi à l'ADH une capacité procoagulante, ainsi qu'un possible rôle dans l'hématopoïèse²³. Des études animales suggèrent également que le V1a au niveau centrale pourrait influencer le comportement social, en particulier la mémoire, l'agressivité et les émotions.²³ L'expression du récepteur V1a au niveau hépatique semble jouer un rôle dans la glycogénolyse. Des souris génétiquement modifiées pour ce récepteur développent une

intolérance au glucose, une résistance à l'insuline et une augmentation des taux circulants d'ADH²⁴. Par ailleurs, le récepteur AVP1a semble également avoir un rôle dans la clairance de l'acide urique, bien que cela n'ait pas de conséquences cliniques significatives.

3. Le récepteur V1b (AVPR1b) est activé par l'ADH provenant du noyau paraventriculaire en réponse au stress. Ce récepteur est exprimé au niveau de cellules hypophysaires corticotropes permettant une activation de l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénale. Les mécanismes précis de l'activation de l'ADH en cas de stress ne sont pas complètement compris à ce jour, mais des cytokines inflammatoires telles que le TNF-alpha et l'IL-6, pourraient être impliquées. Le récepteur V1b est également exprimé au niveau pancréatique, où il participe à la régulation de la sécrétion de glucagon²⁴.

Le rôle principale de l'ADH reste celui de la régulation hydroélectrique. En l'absence totale d'ADH, on observe un tableau clinique de diabète insipide. Dans cette condition, le mécanisme de régulation de la diurèse médié par les aquaporines 2 (AQP2) est altéré, ce qui entraîne une perte d'eau pure non accompagnée de solutés. La manifestation principale est une polyurie hypotonique (hyposmolaire). Cette polyurie peut entraîner une déshydratation sévère avec hypernatrémie si la perte hydrique n'est pas compensée par la polydipsie, généralement présente.

Le tableau opposé est celui du syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) caractérisé par une sécrétion excessive d'ADH, entraînant une rétention d'eau pure et une dilution des électrolytes, en particulier du sodium, dans le sang. Toutefois, les patients avec SIADH ne présentent pas une expansion du volume extracellulaire, ni d'œdèmes, ni HTA, ni d'autres signes biologiques d'hémodilution autres que l'hyponatrémie (absence d'hypocalcémie, hypokaliémie, hypoalbuminémie). En cas de concentration supra physiologique d'ADH, il y aurait une perte de sensibilité rénale aux effets de cette hormone (diminution de – 60% de la transcription des ARNm de aquaporines 2), ce qui permet de maintenir une natriurèse et d'équilibrer les système à un taux de natrémie plus bas²⁵.

1.1.4 La copeptine

1.1.4.1 Généralités sur la Copeptine

La copeptine est un polypeptide de 39 amino-acides, avec un noyau riche en leucine, qui correspond à la partie C-terminale du précurseur de l'ADH (Figure 3). Elle est sécrétée de façon équimolaire à l'ADH. La copeptine a été décrite pour la première fois par en 1972 par Holwerda²⁶ et son rôle physiologique n'est pas encore complètement éclairé. L'hypothèse

principale est qu'elle ait un rôle de protéine chaperon dans la processus de *fold*ing du précurseur de l'ADH.¹⁹

La copeptine est une molécule beaucoup plus stable que l'ADH, qui a une demi-vie courte d'environ 5 à 10 minutes, rendant son dosage techniquement complexe et peu fiable²⁷. Au contraire, la copeptine peut être conservée dans le tube de dosage pendant plusieurs jours à température ambiante. La copeptine est une molécule facilement détectable par les dosages enzymatiques en raison de sa plus grande longueur (39 aa pour la copeptine contre 9 aa pour l'ADH) et de la présence d'une riche glycosylation. Le dosage de la copeptine s'avère être un bon substitut du dosage instable de l'ADH : les études rapporte une très forte corrélation entre le dosage de la copeptine et l'ADH lors de tests de stimulation (charge sodé) et de suppression (perfusion d'eau pure) chez de sujets sains (indice de corrélation $r = 0,83$).²⁸ Le taux de copeptine est même mieux corrélé à l'osmolalité plasmatique que l'ADH²⁹.

Les données épidémiologiques concernant les valeurs normales de la copeptine proviennent de deux grandes études portant sur 359³⁰ et 700³¹ sujets sains. La concentration moyenne de copeptine était de 4,2 pmol/L (intervalle dès 1,0 à 13,8 pmol/L). Parmi les adultes, les hommes ont des taux de copeptine basale légèrement plus élevés que les femmes (différence moyenne de 1 pmol/L)^{19,31}. Cette modeste différence persiste également chez les adolescents mais disparaît lors du test avec du sérum hypertonique.³² Aucune variation du taux de copeptine n'a été observée en fonction de la phase du cycle menstruel, le rythme circadien, la prise alimentaire, ni en fonction de l'âge^{31,33}.

La sécrétion de copeptine est régulée par les mêmes facteurs stimulants la sécrétion d'ADH. L'hyperosmolarité plasmatique est le principal déclencheur de la sécrétion de copeptine, qui augmente significativement lors d'une restriction hydrique ou une injection de solution saline hypertonique (passant de 4,6 à $9,2 \pm 5,2$ pmol/L et de 4,9 à $19,9 \pm 4,8$ pmol/L respectivement, $p < 0,0001$)³⁴. En revanche, une charge hypotonique intraveineuse³⁴ ou orale³⁵ entraîne une suppression de la copeptine (passant de $6,2 \pm 2,4$ à $2,4 \pm 2,1$ pmol/L [$p < 0,01$], et de 3,3 à 2,0 pmol/L respectivement). En ce qui concerne la stimulation non osmotique, la copeptine est stimulée par l'hypovolémie. Les modèles expérimentaux de choc hémorragique³⁶ montre une élévation plus importante de la copeptine qu'en cas de stimulation osmotique. L'arginine, connue pour son effet stimulant sur la sécrétion hypophysaire, en particulier de la prolactine³⁷ et de l'hormone de croissance³⁸, joue également un rôle stimulateur sur la post-hypophyse, entraînant une augmentation de la sécrétion d'ADH (et donc de copeptine), probablement via la voie de L-arginine-oxyde nitrique³⁹. La sécrétion de copeptine est également augmentée par les nausées/vomissements et dans toutes les situations de stress (stress psychologique⁴⁰, stress

physique intense, y compris en cas d'hypoglycémie⁴¹). Le tabagisme actif est un facteur connu de stimulation de la sécrétion d'ADH et la notion de tabagisme doit être prise en compte lors de l'analyse des taux de copeptine. Le régime alimentaire, la consommation d'alcool et la prise de certains médicaments pourraient également influencer la sécrétion de copeptine.⁴²

L'élimination de la copeptine semble être réalisée au niveau rénale et par de protéases circulantes, mais le mécanisme n'est pas encore bien défini.¹⁹

1.1.4.2 La copeptine comme marqueur de pathologie

Actuellement, le dosage de la copeptine est couramment utilisé pour le diagnostic du diabète insipide, pathologie caractérisée par un syndrome polyuro-polydipsique, entraînant une hypernatrémie et des urines hypotoniques (< 300 mOsm). Déterminer le sous-type de diabète insipide (centrale ou périphérique) et, surtout, établir un diagnostic différentiel entre le diabète insipide et la polydipsie n'est pas toujours évident, en l'absence d'imagerie hypophysaire évocatrice. Les études menées par l'équipe suisse de Christ-Crain et al. ont démontré que le taux basal de copeptine permet de différencier les formes de diabète insipide néphrogénique (avec taux de copeptine élevé > 21,4 pmol/L), mais ne permet pas de distinguer le diabète insipide central de la polydipsie primaire. Pour cela, des dosages de copeptine "stimulée" ont été validés. Le dosage de la copeptine plasmatique après l'injection d'une solution physiologique hypertonique NaCl 3% (objectif de natrémie > 147 mmol/L) permet de diagnostiquer le diabète insipide dans 97% des cas et la polydipsie dans 95% des cas, pour une valeur seuil de copeptine > 4,9 pmol/L. Le test de stimulation à l'arginine repose sur le principe de l'effet stimulant de l'arginine sur la post-hypophyse et permet de détecter les formes de diabète insipide central avec une précision de 93% pour un seuil de copeptine de 3,8 pM à 60 minutes après l'injection d'arginine³⁹.

A l'opposé, le rôle de la copeptine a également été exploré dans les cas d'hyponatrémie, pathologie fréquente qui touche le 30% de patients hospitalisés et dont la cause la plus fréquente est le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH). Pour les hyponatrémies hypotoniques (< 275 mOsm), l'approche diagnostique dépend souvent de l'évaluation du compartiment extracellulaire, ce qui n'est pas toujours facile à déterminer en pratique clinique. Le dosage de la copeptine a donc été évoqué pour différencier le SIADH des autres causes d'hyponatrémie. Malheureusement, les études portant sur les patients atteints d'hyponatrémie⁴³ n'ont pas trouvé d'utilité à ce dosage. Ces résultats peu concluants pourraient s'expliquer par le fait que chez les patients hospitalisés, plusieurs facteurs confondants responsables d'une

stimulation de la sécrétion d'ADH (pneumopathie, stress, insuffisance cardiaque etc) sont présents simultanément, rendant l'interprétation complexe et difficile.

La copeptine est également associée aux maladies métaboliques, probablement par l'action des récepteurs AVP1a et AVP1b, exprimés respectivement dans le foie (impliqués dans la glycogénolyse) et dans le pancréas (impliqués dans la sécrétion de glucagon). L'ADH a également un effet stimulant sur l'axe corticotrope, ce qui pourrait également jouer un rôle dans le développement de l'intolérance aux glucides. Le blocage du récepteur AVP2 par le *tolvaptan* entraîne une augmentation de l'ADH circulant, on observe une augmentation de l'incidence du diabète chez les sujets traités par cette classe médicamenteuse. Une analyse du taux de copeptine a été réalisée sur 4742 sujets participant à l'étude longitudinale suédoise *Malmö Diet and Cancer Study* (MDC)²⁴: des associations ont été trouvées entre la présence de diabète à l'inclusion et une élévation de la copeptine, ainsi qu'entre la copeptine et l'insulinémie basale. Une valeur élevée de copeptine à l'inclusion a été identifiée comme un facteur de risque de développement du diabète, après ajustement des facteurs confondants. De nombreuses autres études ont également trouvé une association entre la copeptine et l'insulinorésistance, le diabète et le syndrome métabolique^{44,45}. Des taux élevés de copeptine chez les patients atteints de diabète de type 1 et de type 2 sont également associés à une accélération de la détérioration de la fonction rénale et à une augmentation de l'incidence des événements cardiovasculaires^{24,46,47}.

La copeptine est négativement associée au débit de filtration glomérulaire (DFG) et positivement associée à la protéinurie, même dans la population générale non diabétique.^{24,48,49} Le rôle pathologique de l'ADH dans la polykystose rénale est connu depuis de nombreuses années: les études animales ont démontré que l'ADH régule directement la croissance des kystes rénaux et que les souris dépourvues d'ADH présentent une inhibition quasi-totale de la kystogénèse⁵⁰. Les inhibiteurs du récepteur V2 de l'ADH (*vaptans*) sont utilisés de manière courante dans le traitement de cette pathologie. Une association de la copeptine a été observée également avec la présence de kystes rénaux simples, en dehors du contexte de polykystose⁴⁹. L'effet bénéfique d'une augmentation de la consommation quotidienne d'eau dans l'alimentation, avec une inhibition de l'ADH, reste controversé tant dans les études animales que chez l'homme⁵¹.

Une augmentation de la copeptine a été observée dans des situations de « stress ». La copeptine a été identifiée comme facteur prédictif de mortalité en réanimation, en particulier chez les patients atteints de septicémie et présentant un syndrome inflammatoire important⁴¹. Il est intéressant de noter que dans le cas de choc ou de sepsis, la stimulation de la copeptine est

beaucoup plus importante (supérieure à 100 pmol/L) que dans les cas de stimulation "classique" par des facteurs osmotiques (5-10 pmol/L)²⁹. L'ADH joue un rôle dans l'activation de l'axe corticotrope via son récepteur V1b, ce qui entraîne la libération de l'ACTH et cortisol. Des dosages réalisés sur des étudiants en médecine ont montré une augmentation de la copeptine de 3,7 à 5,1 pmol/L ($p = 0,002$) après avoir passé un examen écrit à la faculté⁴⁰. L'absence d'élévation de la copeptine lors d'un "stress" provoqué par un test hypoglycémique à 3 mois après une chirurgie hypophysaire permet de prédire la persistance du diabète insipide post-opératoire (avec une précision de 100% si la copeptine stimulée par l'hypoglycémie reste inférieure à 4,76 pmol/L)⁵². De même, l'absence d'élévation de la copeptine le lendemain d'une chirurgie hypophysaire, permet de prédire l'apparition d'un diabète insipide post-opératoire (avec une valeur prédictive positive de 81% pour le diagnostic de diabète insipide si la copeptine reste inférieure à 2,5 pmol/L).⁵³ Une augmentation de la copeptine a également été observée dans d'autres situations de stress physique intense, telles que l'accident vasculaire cérébral ischémique (x2N à 4,5 heures après l'apparition des symptômes par rapport à l'absence d'augmentation de la copeptine dans des situations mimant l'AVC)⁵⁴, ainsi que dans les cas d'infarctus du myocarde^{55,56} (une combinaison de la copeptine et de la troponine pourrait améliorer le dépistage des infarctus aigus du myocarde et permettre une exclusion plus facile des myocardites).

Au niveau pulmonaire, des taux élevés de copeptine ont été associés à une mortalité accrue dans les cas de pneumopathie. La copeptine peut également être un facteur pronostique prédictif de mortalité dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive et dans la fibrose kystique⁵⁴.

La copeptine est élevée également dans l'insuffisance cardiaque et dont elle semble représenter un excellent facteur pronostique. Une étude sur 268 patients avec insuffisance cardiaque avancée retrouve une bonne corrélation entre copeptine et *outcome* d'insuffisance cardiaque, avec une AUC de la courbe ROC même plus importante que celle du BNP (peptide natriurétique de type B)⁵⁷. La combinaison de la copeptine avec le BNP a permis d'améliorer davantage la prédiction des résultats. Des taux élevés de copeptine ont également été associés à une augmentation de la mortalité chez les patients présentant une hypertrophie ventriculaire gauche.⁵⁸ De plus, contrairement au BNP, le taux basal de copeptine ne varie pas avec l'âge.

La plupart des études récentes semblent retrouver une association positive entre copeptine et l'hypertension⁵⁹. Cependant, le mécanisme physiopathologique sous-jacent à ces données reste encore partiellement compris. Une vaste étude prospective menée sur 2012 individus sains, âgés entre 25 et 41 ans, ne présentant pas d'hypertension, ni diabète ni de maladie cardiovasculaire,

n'a trouvé aucune association entre copeptine et la TA moyenne, mais seulement une association avec la variabilité de la pression artérielle.⁶⁰ Une forte élévation de l'ADH a été retrouvée en cours d'HTA maligne⁶¹. Plusieurs études ont trouvé une différence significative entre les individus normotendus et hypertendus : des valeurs plus élevées de copeptine ont été observées chez les adolescents hypertendus au MAPA^{32,62} par rapport aux sujets témoins avec « effet blouse blanche » sans hypertension artérielle organique. La copeptine présenterait des niveaux encore plus élevés chez les patients atteints d'hypertension artérielle résistante. Dans une étude menée par Mendes et al.⁵⁹, les niveaux de copeptine ont été mesurés chez des patients hypertendus après 4 semaines de traitement par une trithérapie (*irbésartan, hydrochlorothiazide et amlodipine*) : les patients avec hypertension résistante présentaient des valeurs de copeptine presque deux fois plus élevées que les patients avec hypertension contrôlée (5,7 vs 2,9 fmol/mL, $p < 0,001$) et des niveaux de rénine plus bas (22 vs 46 pg/mL, $p < 0,001$). Cependant, il y avait encore un important chevauchement des valeurs de copeptine entre les deux groupes. De manière concordante, une étude allemande menée par Bosch et al.⁴² sur 30 hommes hypertendus (TA > 140/90 mmHg) et 34 hommes atteints d'hypertension artérielle résistante a révélé un taux de copeptine deux fois plus élevé chez les sujets atteints d'hypertension artérielle résistante (8,4 pmol/L [3,5-14] vs 4,2 [2,8-6,3], $p = 0,024$). Des valeurs de copeptine similaires ont été retrouvées dans l'étude de Schoen et al.⁶³ sur des sujets avec HTA résistante soumis à une dénervation des artères rénales (copeptine à 8,4 pmol/L). L'étude menée par Os et al.²² a révélé des taux significativement plus élevés d'ADH (multipliés par 2,5 par rapport à la normale) chez les sujets présentant une hypertension artérielle avec une rénine basse par rapport aux sujets témoins, sans différence significative entre le groupe des sujets normotendus et celui présentant une hypertension artérielle avec une rénine normale-élevée. Une récente publication de la Mayo Clinic²¹ a constaté une élévation significative de la copeptine chez des sujets afro-américains avec HTA sur surcharge volémique et rénine basse.

Une élévation de la copeptine semble d'ailleurs être corrélée à un surrisque d'hypertension gravidique : des taux plus élevés en copeptine ont été retrouvés au dosage du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre chez les femmes qui développeront par la suite une hypertension gravidique (AUC à seulement 0,68 pour le dosage du 3^{ème} trimestre)⁶⁴.

L'article de Nogueira-Silva et al.⁶¹ (2015) est la seule étude à ce jour ayant examiné la relation entre la copeptine et l'hyperaldostéronisme primaire (PA). Cette étude a inclus 115 patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire, 48 patients atteints d'hypertension essentielle et 108 sujets sains. Les dosages hormonaux ont été réalisés sans suspension des traitements anti-

hypertenseurs. Les résultats ont montré que les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire présentaient des niveaux significativement plus élevés de copeptine (environ 1,5 à 2 fois plus élevés, soit à 8 fmol/ml) que les patients atteints d'hypertension essentielle (5 pmol/L, $p < 0,001$) et les sujets sains (4 pmol/L, $p < 0,007$). La différence entre HTA essentielle et sujets normotendus n'était pas significative ($p=0,111$). Comme attendu, il a été mis en évidence une relation linéaire entre la natrémie et le taux de copeptine. Cependant, cette relation était décalée vers des valeurs plus élevées de copeptine chez les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire, faisant évoquer un *reset* du système pour de valeurs plus élevées de copeptine en cas d'excès minéralocorticoïde.

1.2 Hypertensions à rénine basse

Les patients hypertendus peuvent être classés en fonction de leur taux de rénine en hypertension à rénine basse, normale ou augmentée. De plus, les patients peuvent être catégorisés en fonction de leur taux d'aldostérone, ce qui conduit à neuf types d'hypertension selon le profil hormonal⁶⁵.

Le dosage de l'aldostérone peut être réalisé soit par méthode radioimmunologique (RIA), soit par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse. Les techniques RIA actuellement utilisées peuvent surestimer le taux d'aldostérone < 200 pmol/L⁶⁶. La spectrométrie de masse est une technique beaucoup plus précise, mais elle n'est pas disponible dans tous les laboratoires.

Le dosage de la rénine peut être réalisé par deux méthodes : le dosage de l'activité de la rénine plasmatique (ARP) par radio-immuno-essai (résultats en ng/ml/h), ou le dosage direct de la rénine (RD), qui est équivalent au dosage pondéral de la rénine (soit par RIA soit par méthode automatisée ; résultats donnés en mUI/L). Le RD est actuellement la technique la plus largement utilisée en France en raison de sa rapidité et de son moindre coût, mais il peut présenter une sensibilité réduite pour les faibles valeurs de rénine et être influencé par la prise d'œstrogènes (ce qui peut entraîner une fausse diminution du taux de rénine)⁶⁷.

La définition de l'hypertension à rénine basse n'est pas universelle et varie selon les études, mais elle est généralement définie comme un taux de PRA (activité de la rénine plasmatique) inférieur à 1 ng/ml/h ou un taux de DRC (concentration de la rénine directe) inférieur à 15 mUI/L⁶⁸. L'hypertension à rénine basse touche environ 25 à 30% des patients hypertendus avec une prévalence plus élevée chez les individus d'origine africaine, les femmes et les sujets âgés^{22,68}. La principale cause d'hypertension à rénine basse dans la population générale est un régime riche en sel, mais de nombreuses autres pathologies génétiques ou acquises font partie

de cette catégorie, y compris l'hyperaldostéronisme primaire. Il est essentiel d'établir un diagnostic différentiel entre les différentes formes d'hypertension à rénine basse afin de proposer le traitement le plus adapté⁶⁹.

Sur le plan physiopathologique, l'hypertension peut être due à deux mécanismes principaux de déséquilibre entre le contenu et le contenant : une expansion du volume circulant ou une vasoconstriction du réseau artériel. L'HTA à rénine basse est souvent associée à un mécanisme d'hypertension "volume-dépendante", où l'hypervolémie relative freine les système RAAS avec de faibles taux circulant de rénine⁶⁵.

1.2.1 Hyperaldostéronisme primaire

L'hyperaldostéronisme primaire est caractérisé par une sécrétion autonome d'aldostérone par la zone glomérulaire du cortex surrénalien, inappropriée par rapport à l'état hydrosodé et à la kaliémie. L'activation chronique du récepteur de minéralocorticoïdes amène à une rétention hydro sodé avec effet inhibiteur sur la production de rénine par l'apparat juxtaglomérulaire rénale (profil d'HTA à rénine basse)¹ mais en l'absence de de signes clinique de surcharge volémique.

1.2.1.1 Épidémiologie et étiologie de l'hyperaldostéronisme primaire

Il s'agit de la cause la plus fréquente d'hypertension artérielle d'origine endocrinienne et elle affecterait entre 6 et 18 % des patients hypertendus (5% des HTA chez le médecin généraliste, 10-20% des HTA en milieu spécialisé)^{66,70}. La prévalence est fortement sous-estimée. L'hyperaldostéronisme est associé à une augmentation du risque cardiovasculaire indépendamment de la valeur de la pression artérielle, en raison de l'effet pathogène spécifique de l'aldostérone.⁷ L'hyperproduction d'aldostérone peut être localisée sur une seule glande surrénale (forme latéralisée) ou affecter les deux glandes surrénales (forme bilatérale). Parmi les causes d'hyperaldostéronisme primaire, on retrouve : les adénomes de la corticosurrénale (connus sous le nom d'adénome de Conn ou *Aldosterone-Producing Adenoma* APA) et l'hyperplasie bilatérale des surrénales, correspondants aux deux formes les plus fréquentes. Rarement, l'hyperaldostéronisme peut être secondaire à une hyperplasie unilatérale et aux carcinomes surrénaux sécrétants. L'hyperaldostéronisme primaire est sporadique dans la grande majorité des cas même s'il existe des formes familiales très rares.^{66,70}

Grâce aux avancées de la génétique moléculaire, en particulier le NGS, on a découvert que l'hyperproduction d'aldostérone dans les adénomes de Conn est causée par des mutations génétiques somatiques qui touchent les gènes des canaux membranaires des cellules

glomérulaires de la surrénale, tels que KCNJ5 (la mutation la plus fréquente qui toucherait le 40% de cas, retrouvée le plus fréquemment chez les femmes, les sujets jeunes, les adénomes volumineux et associée à des taux élevés d'aldostérone), CACNA1D (10% de cas, plus fréquent chez l'homme, chez les tumeurs de petite taille et chez les sujets noirs), et ATP1A1, ATP2B3, CTNNB1 et PRKACA (rares)⁷. Ces mutations sont liées à une activation anormale de la voie de signalisation du calcium (Ca²⁺), normalement activée par la liaison de l'angiotensine II à son récepteur membranaire, avec activation constitutive et perte de la régulation menée par l'angiotensine. Ces mutations, responsables d'une sécrétion autonome d'aldostérone, sont retrouvées dans 88 à 90% des adénomes, mais également dans les surrénales micronodulaires (où chaque nodule peut avoir une mutation différente) et également dans les APCC (*aldosterone-producing cell cluster*), qui sont de groupes de cellules non tumorales de la surrénale saine qui présentent une automatisation de l'expression de l'aldostérone synthétase (CYP11B2).⁷

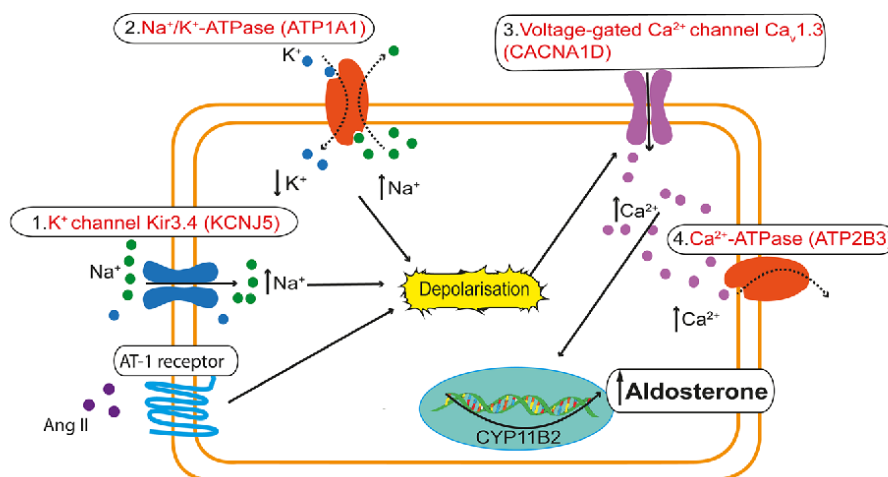


FIGURE 4. Mutations de canaux ioniques (gènes KCNJ5, ATP1A1, CACNA1D et ATP2B3) liés à une hypersécrétion d'aldostérone. Reproduit de la référence (figure 4) avec l'autorisation de *Circulation research*. Références bibliographiques de l'article: Luuk te Riet and Joep H. M. van Esch and Anton J M Roks and Anton H. van den Meiracker and A. H. Jan Danser, Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations, *Circulation research* (2015), 116,6: 960-75.

Les mécanismes de tumorigénèse responsables du développement des adénomes surrénaux produisant de l'aldostérone (APA) sont moins bien caractérisés. Deux hypothèses ont émergé ces dernières années, le « modèle APCC » et le modèle « *two-hits model* »⁷.

Le « modèle APCC » repose sur l'idée que les mutations dans l'un des gènes responsables de tumorigénèse pourraient se produire dans certaines cellules de la zone glomérulée, conduisant à la formation d'APCC, qui pourraient ensuite évoluer en adénome. Des études d'immunohistochimie ont montré que pendant l'enfance, l'aldostérone synthase est uniformément exprimée dans toutes les cellules glomérulaires du cortex surrénalien. Avec l'âge,

la présence de l'aldostérone synthase devient discontinue et est observée uniquement dans certains amas cellulaires, les APCC^{17,71}. Les APCC seraient donc responsable d'une hyperproduction d'aldostérone, qui étendrait l'expression de l'aldostérone synthétase sur le reste des cellules glomérulaires. L'hypersécrétion en aldostérone des APCCs serait liée à la présence de mutations des canaux ioniques (CACNA1D et ATP1A1), retrouvées dans les APCC de surrénales saines. Aucune mutation KCNJ5 (mutation la plus fréquente dans les APA) n'a été retrouvée dans les APCC des surrénales saines, mais elle a été retrouvée dans les APCC des surrénales avec adénome de Conn. Les sujets avec hyperaldostéronisme primaire idiopathique (sans hyperplasie ni adénome) présentent plus d'APCC que les sujets sains. D'ailleurs, des structures intermédiaires entre l'adénome et l'APCC, les *possible APCC-to-APA transitional lesions* (pAATL), ont été décrites dans une étude d'immunohistochimie de 2017⁷¹. Ces résultats suggèrent que les APCC pourraient accumuler de mutations et se transformer en adénome, bien que la séquence d'événements conduisant à la transition des cellules reste à établir.

Le « *two-hits model* » repose sur le concept de deux événements consécutifs conduisant au développement de l'APA : le premier événement entraînant une prolifération cellulaire anormale (mutation APC, WNT-β-catenin) qui crée un environnement propice au deuxième événement consistant en l'apparition de mutations somatiques dans les gènes des canaux ioniques responsables de l'hyperproduction en aldostérone.

1.2.1.2 Le diagnostic d'Hyperaldostéronisme primaire

Sur le plan clinique, on observe fréquemment une hypertension sévère qui ne répond pas aux traitements antihypertenseurs conventionnels. L'hypokaliémie n'est présente que chez 9 à 37% des patients et semble être associée aux formes les plus sévères de la maladie. L'hypertension peut également se présenter sans hypokaliémie, et plus rarement, l'hypokaliémie peut être présente sans hypertension⁷⁰.

Il est primordial de diagnostiquer les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire afin de mettre en place un traitement approprié et de prévenir le risque accru d'accidents cardiovasculaires et les effets métaboliques, qui ont un impact significatif sur la morbidité et la mortalité.⁶⁶

D'après les recommandations du consensus de la Société Française d'endocrinologie (2016)⁷⁰ en collaboration avec la Société Française d'Hypertension artérielle (SFHTA) et l'Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne (AFCE), le dépistage d'hyperaldostéronisme primaire est justifiée dans les cas suivants :

- Hypertension artérielle sévère (pression artérielle systolique [PAS] > 180mmHg ou pression artérielle diastolique [PAD] > 110 mmHg) ;
- HTA résistante (PAS > 140mmHg ou PAD > 90mmHg malgré trithérapie comprenant un thiazidique (ou un diurétique de l'anse en cas d'IRC) ;
- HTA associée à une hypokaliémie, qu'elle soit spontanée ou associée à la prise d'un diurétique et sans perte digestives évidentes ;
- HTA ou hypokaliémie associée à un incidentalome surrénalien ;
- Lorsque le retentissement cardiovasculaire ou rénal de l'hypertension apparaît disproportionné avec le niveau de tension.

L'Endocrine Society⁶⁶, préconise une recherche d'hyperaldostéronisme primaire aussi chez les patients avec HTA permanente (PA > 150/100 mmHg sur les 3 mesures réalisées sur 3 jours différents), chez les patients dont la PA ne peut être contrôlée que avec quatre anti-hypertenseurs ou plus, chez les patients hypertendus avec syndrome d'apnée du sommeil, chez les sujets hypertendus avec histoire familiale d'HTA précoce ou d'AVC < 40 ans et chez les apparentés de premier degré d'un cas d'hyperaldostéronisme familial connu.

Le dépistage est justifié du fait de la forte prévalence de l'hyperaldostéronisme primaire chez ces patients: la prévalence d'HAP est estimée à 6,1% chez les hypertendus tout venant (2% dans l'HTA légère, 8% dans l'HTA modérée et jusqu'à 13% dans l'HTA sévère), autour de 17-23% en cas d'HTA résistante, 2% en cas d'incidentalome avec HTA et autour de 34% chez les SAS.⁶⁶

Le diagnostic de l'hyperaldostéronisme primaire repose sur l'élévation du rapport aldostérone/rénine (RAR) mesuré dans des conditions standardisées. Il s'agit d'un examen de dépistage ayant une forte valeur prédictive négative proche de 100%, une sensibilité allant de 68% à 94%⁶⁷ et une variabilité moindre par rapport aux autres paramètres étudiés comme des examens de dépistage potentiels (kaliémie, aldostéronémie, aldostéronurie sur 24 heures et rapport aldostérone sur créatinine urinaire)⁷². Sa reproductibilité a été jugé comme acceptable par une large étude italienne de 1136 patients mais d'autres études retrouvent une importante variabilité de ce paramètre⁶⁷. Le RAR doit être réalisé dans des conditions standardisées particulières pour limiter la variabilité du dosage :

- Le matin à jeun, au moins 2 heures après le réveil.
- En position assise depuis au moins 15 minutes.
- En condition de normokaliémie (parfois nécessitant une supplémentation en potassium avant le prélèvement).
- En maintenant un régime normosodé (natriurèse entre 100 et 200 mmol/24 heures).

- Après l'arrêt des oestroprogestatifs depuis au moins 6 semaines dans le cas de dosage de la rénine par méthode directe.
- Après l'arrêt des médicaments antihypertenseurs ayant un effet sur le système RAAS (voir Tableau 1). Les médicaments qui peuvent être poursuivis pendant l'exploration comprennent les alpha-bloquants (*Urapidil*, *Prazosine*) et les bloqueurs des canaux calciques (idéalement non dihydropyridiniques et à action prolongée tels que le *Verapamil* et le *Diltiazem*). Dans les cas où l'arrêt de l'agoniste minéralocorticoïde serait dangereux, les explorations peuvent être poursuivies et interprétées tant que la rénine reste supprimée⁶⁶.

Le rapport aldostérone-rénine (RAR) est calculé en utilisant la mesure de l'aldostérone plasmatique et de la rénine. Pour éviter les faux positifs liés à une rénine très basse, la société française d'endocrinologie recommande de ne calculer le RAR que en présence d'une aldostéronémie supérieure à 240 pmol/L (90 pg/mL) et d'arrondir les taux de rénine < 5 mUI/L à 5 mUI/L pour ce calcul. Le seuil de positivité du RAR dépend des unités de mesure utilisées (voir Tableau 2). Ces seuils ne sont pas universellement reconnus.

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
β-bloqueur	↓	↓↓	↑ (FP)	2
Agoniste alpha2 central (clonidine)	↓	↓↓	↑ (FP ?)	2 (idéalement)
AINS	↓	↓↓	↑ (FP)	2 (idéalement)
IRS	↑	↑	↓ (FN)	?

TABLEAU 1. Traitements interférants avec le système RAAS. Le tableau liste les effets de chaque classe médicamenteuse sur les dosages de rénine, aldostérone et RAR ainsi que le délais d'interruption recommandé avant la réalisation du dosage. Recommandations de la Société Française d'Endocrinologie, 2016.

	Rénine directe mIU/l	Rénine directe pg/ml= CmIU/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

TABLEAU 2. Valeurs seuils minimums du rapport aldostérone sur rénine retenues pour le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire selon les différentes unités de mesure utilisées pour les dosages (rénine en mIU/L ou ng/ml/h ; aldostérone en pmol/L ou en pg/ml). Recommandations de la Société Française d'Endocrinologie, 2016.

Le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire est formellement exclu si le RAR est inférieur au seuil à deux reprises et en présence d'une aldostéronémie inférieure à 240 pmol/L (90 ng/dL). En revanche, le diagnostic est confirmé si le RAR est supérieur au seuil sur deux prélèvements, avec une aldostéronémie supérieure à 550 pmol/L (20 ng/dL). Dans les cas intermédiaires, une étape supplémentaire est nécessaire pour confirmer l'autonomie de la sécrétion d'aldostérone (tests de confirmation). Plusieurs tests de confirmation ont été proposés (freinage de l'aldostérone lors d'une expansion volémique par charge sodée ou par administration de fludrocortisone, ou encore test au captopril), mais l'examen de deuxième intention recommandé par la Société Française d'Endocrinologie est le freinage par charge sodée. En cas d'insuffisance cardiaque contre-indiquant ce test, le test au captopril peut être utilisé. Il n'y a pas de consensus dans la littérature sur le test de confirmation considéré comme référence: aucune des méthodes n'a une spécificité et une sensibilité très élevée et les valeurs seuils retenues ne font pas l'objet d'un consensus (tableau 3).

Une fois le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire confirmé, il est nécessaire de déterminer l'étiologie de l'hypersécrétion surrénalienne afin de proposer les différents types de traitement. La recherche étiologique repose sur l'imagerie (tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique des surrénales) et le cathétérisme des veines surrénaliennes. Le consensus de la Société Française d'Endocrinologie recommande de réaliser une évaluation radiologique chez tous les patients présentant un hyperaldostéronisme documenté et de confirmer la latéralité par cathétérisme chez les patients de plus de 35 ans, en raison du risque de faux positifs liés à des incidentalomes surrénaliens et de faux négatifs liés à une hyperplasie primaire unilatérale. Le cathétérisme est indiqué chez les patients de moins de 35 ans uniquement en l'absence d'un

Test de confirmation	Technique	Interprétation	Limites
Charge orale en Sodium	Prise orale de > 6g/j de sodium (vérifié par la natriurèse de 24 heures) + supplémentation potassique, puis dosage de l'aldostéronurie de 24 heures du matin de J3 au matin de J4	HAP probable si aldostéronurie > 12-14 ug/24h HAP improbable si aldostéronurie < 10 ug/24h	Contre-indication à la charge sodée Recueil urinaires de 24 heures fastidieux pour le patient Dosage d'aldostéronurie peu fiable par méthode RIA Faux négatifs en cas d'IRC
Charge sodée intraveineuse	Injection de 2L de NaCl 0,9%. Dosage de rénine et aldostérone à T0 et à T 4 heures Patient en position allongé 1h avant et pendant le test	HAP probable si aldostérone plasmatique reste > 280 pmol/L 4 heures après l'injection HAP improbable si aldostérone < 140 nmol/L après l'injection Aldostérone entre 140-280 pmol/L : zone grise	Contre-indication en cas d'insuffisance cardiaque, HTA non contrôlée, hypokaliémie, IRC, arythmie
Test au Fludrocortisone	Prise de fludrocortisone 0,1 mg toutes les 6 heures pendant 4 jours avec supplémentation potassique (objectif : kaliémie autour de 4 mmol/L, contrôle kaliémie toutes les 6 heures) et avec supplémentation en sodium (30 mmol 3 fois par jour aux repas, objectif de natriurèse à 3 mmol/kg). Mesure de aldostérone et rénine à 10h00 du J4 + mesure du cortisol à 7h et 10h	HAP probable si aldostérone plasmatique à 10h > 170 pmol/L avec rénine basse et cortisol de 10h inférieur à celui de 7h	Plusieurs jours d'hospitalisation
Test au Captopril	Prise orale de 25-50 mg de captopril chez un patient en position assise depuis au moins une heure. Dosage aldostérone et rénine à T0, T 1h et T 2h.	HAP probable si absence de suppression de l'aldostérone. Réponse physiologique : suppression aldostérone de > 30%	Faux positifs et résultats discordants

TABLEAU 3. Liste de principaux tests de confirmation d'hyperaldostéronisme primaire. La technique de réalisation du test, ses seuils diagnostiques et les principales limitations du test sont listées. Abréviations : HAP hyperaldostéronisme primaire, IRC insuffisance rénale chronique. Référence bibliographique : Funder, J. W. et al., Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. (2016) 101(5):1889-916. ⁶⁶

adénome unilatéral aux examens radiologiques. Il n'est pas indiqué chez les patients présentant une contre-indication à la chirurgie ou qui refusent cette dernière.

Une fois le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire confirmé, il est nécessaire de déterminer l'étiologie de l'hypersécrétion surrénalienne afin de proposer les différents types de traitement. La recherche étiologique repose sur l'imagerie (tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique des surrénales) et le cathétérisme des veines surrénaliennes. Le consensus de la Société Française d'Endocrinologie recommande de réaliser une évaluation radiologique chez tous les patients présentant un hyperaldostéronisme documenté et de confirmer la latéralité par cathétérisme chez les patients de plus de 35 ans, en raison du risque de faux positifs liés à des incidentalomes surrénaliens et de faux négatifs liés à une hyperplasie primaire unilatérale. Le cathétérisme est indiqué chez les patients de moins de 35 ans uniquement en l'absence d'un adénome unilatéral aux examens radiologiques. Il n'est pas indiqué chez les patients présentant une contre-indication à la chirurgie ou qui refusent cette dernière.

Le cathétérisme est une étape essentielle à réaliser avant la chirurgie, car le scanner et l'IRM ne permettent d'identifier la surrénale responsable de l'hyperaldostéronisme que dans 53% et 37,8% des cas respectivement ⁶⁶. En revanche, l'imagerie permet de détecter les grosses lésions

de plus de 4 cm qui peuvent être suspectes de malignité. L'IRM n'offre pas d'avantages par rapport au scanner et, étant plus coûteuse, elle n'est pas indiquée en première intention.

Le cathétérisme des veines surrenaliennes présente une sensibilité et une spécificité très élevées (respectivement 95% et 100%). Il s'agit d'un examen invasif et parfois techniquement difficile (notamment concernant les difficultés de cathétérisation de la veine surrenalienne droite), mais avec un taux de complication très faible dans les centres experts (moins de 2,5%). Les critères de qualité du cathétérisme comprennent un indice de sélectivité supérieur à 2 (la concentration en cortisol de chaque veine surrenalienne doit être au moins deux fois plus élevée que celle de la veine cave inférieure) et un indice de latéralisation supérieur à 4 (l'aldostéronémie standardisée par la cortisolémie doit être au moins 4 fois plus élevée du côté dominant que du côté opposé). Un rapport inférieur à 3 est en faveur d'une forme d'hyperaldostéronisme bilatéral. Dans le cas d'un rapport compris entre 3 et 4, il est préférable de répéter le cathétérisme.

D'autres examens sont proposés par certaines équipes, mais ils sont moins sensibles et spécifiques que le cathétérisme des veines surrenaliennes et actuellement non recommandés⁶⁶:

- le test de stimulation posturale repose sur le principe que les adénomes de Conn sont peu influencés par les changements d'angiotensine II liés à l'orthostatisme, tandis que l'hyperplasie bilatérale des surrénales est très sensible à l'angiotensine II. Ce test a une faible sensibilité de 85%.
- la scintigraphie à l'iodométhyl-19-norcholestérol sous suppression par la dexaméthasone est un examen d'imagerie fonctionnelle qui permet de corréler la présence d'un adénome avec son caractère sécrétoire. La sensibilité de cette technique dépend fortement de la taille de l'adénome car la capture du traceur radioactif est faible pour les adénomes de moins de 1,5 cm et cette examen peut être prise en défaut en cas d'hyperplasie micronodulaire.
- le dosage de catabolites du corticostérone (le 18-Hydroxycorticostérone ou 18-OHB) devrait être plus élevé chez les adénomes que dans les hyperplasies bilatérales lors d'un dosage effectué à 8 heures du matin.
- la tomographie par émission de positons (TEP) au metomidate semble prometteuse pour la détection des adénomes surrenaliens unilatéraux⁶⁶.

La recherche génétique sera proposée en cas de suspicion clinique d'hyperaldostéronisme familial (HF), c'est-à-dire en présence d'au moins deux membres de la famille au premier degré atteints d'hyperaldostéronisme primaire. La recherche du gène hybride CYP11B1/B2 (HF de type 1) par long-range PCR ou par Southern Blot est justifiée dans les cas suivants : hyperaldostéronisme précoce avant l'âge de 20 ans, hyperaldostéronisme avec antécédents familiaux d'hyperaldostéronisme, et hyperaldostéronisme avec antécédents familiaux

d'accident vasculaire cérébral précoce avant l'âge de 40 ans. Le diagnostic de l'HF de type 2 est un diagnostic d'élimination : il est posé en présence d'au moins deux cas d'hyperaldostéronisme primaire au sein de la même famille et lorsque les recherches génétiques pour les mutations de l'HF 1 et de l'HF 3 sont négatives. L'HF de type 3 se manifeste cliniquement par une hypertension artérielle dans l'enfance avec une hypokaliémie profonde. La recherche de la mutation du gène *KCNJ5* doit être effectuée dans les cas suivants : hyperaldostéronisme primaire avant l'âge de 20 ans, hypertension artérielle précoce avec hypokaliémie avant l'âge de 20 ans, antécédents familiaux d'hyperaldostéronisme avant l'âge de 20 ans, et hyperaldostéronisme avec hyperplasie surrénalienne bilatérale. Enfin, l'HF de type 4, lié à la mutation du gène *CACNA1H*, doit être recherché dans les cas d'hypertension artérielle sévère très précoce (avant l'âge de 10 ans). Plus rarement, l'hyperaldostéronisme peut être associé à un syndrome neurologique avec des crises d'épilepsie. Cette forme est liée à une mutation du gène *CACNA1D*. Il est fréquent de ne pas trouver de mutation connue dans les cas familiaux, ce qui nécessite de considérer ces cas comme des formes familiales même en l'absence de mutation identifiée.

1.2.1.3 Traitement de l'hyperaldostéronisme primaire

Le traitement de l'hyperaldostéronisme primaire permet de réduire le risque accru de mortalité cardiovasculaire, en particulier s'il est initié précocement. La surrénalectomie laparoscopique peut être proposée aux patients présentant une hyperproduction unilatérale (hyperplasie unilatérale ou adénome de Conn). Pour les formes bilatérales (adénomes bilatéraux, hyperplasie bilatérale, formes génétiques) ou les formes unilatérales chez lesquelles le patient refuse le cathétérisme et/ou la chirurgie, un traitement médicamenteux par *spironolactone* est recommandé en première intention⁶⁶.

La surrénalectomie laparoscopique est une technique à faible morbidité et mortalité, qui peut même être réalisée en ambulatoire dans les cas sélectionnés. La surrénalectomie partielle et les autres formes d'ablation non chirurgicale n'offrent pas de bénéfice supplémentaire par rapport à la surrénalectomie totale, qui est donc recommandée. Un traitement préalable par spironolactone permet de mieux contrôler les symptômes et semble réduire le taux d'hypoaldostéronisme après l'opération. La surrénalectomie permet la guérison chez environ 40% des patients, mais dans la majorité des cas, elle parvient à normaliser l'hypokaliémie et à mieux contrôler l'hypertension artérielle avec une posologie plus faible de médicaments. Les facteurs associés à la guérison de l'hypertension après la surrénalectomie sont l'utilisation d'un faible nombre d'antihypertenseurs avant l'opération (1 ou 2), l'absence d'hypertension artérielle dans la famille, l'absence d'hypertension artérielle sévère pendant l'opération, une durée de

l'hypertension artérielle inférieure à 5 ans, un taux élevé d'aldostérone pendant l'opération (RAR et aldostéronurie élevés) et une bonne réponse à la spironolactone avant la chirurgie. Une étude cas-témoin de grande envergure menée par le *German's Conn Registry* a montré que la morbidité et la mortalité des patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire traités soit par chirurgie, soit par spironolactone, étaient comparables à celles de la population atteinte d'hypertension artérielle essentielle. L'efficacité de la chirurgie est similaire à celle du traitement médicamenteux, bien que certaines études semblent suggérer une supériorité de la chirurgie en termes de rigidité artérielle (index de vitesse du pouls fémoral), d'hypertrophie du myocarde, d'hypertension artérielle et d'hypokaliémie. Le choix de la chirurgie doit être discuté avec le patient avant le cathétérisme des veines surrénaliennes. En postopératoire, il est recommandé de surveiller la tension artérielle et la kaliémie. Un traitement par fludrocortisone peut être envisagé en cas d'hypotension persistante avec hyperkaliémie. Une réévaluation hormonale est indiquée en cas de persistance de l'hypertension artérielle ou de l'hypokaliémie^{66,69}.

Dans les formes d'hypersécrétion bilatérale ou de refus du patient à la chirurgie, une prise en charge médicamenteuse est proposée. Le traitement médical est également mis en place pour contrôler l'hypertension artérielle en attendant la date de la chirurgie. Le traitement de première intention est la *spironolactone* (niveau de preuve forte). L'*amiloride* peut être proposé en cas d'intolérance ou d'effets indésirables de la spironolactone (tels que la gynécomastie, les troubles de l'érection et du cycle menstruel, la mastodynies et les crampes musculaires). Il peut être utilisé en monothérapie ou en association à une posologie plus faible de *spironolactone*. L'*éplérénone*, un antagoniste plus sélectif du récepteur minéralocorticoïde, est proposé en troisième intention en cas d'intolérance à la spironolactone et inefficacité de l'amiloride. Les antagonistes calciques ou les diurétiques thiazidiques peuvent être utilisés en 4^{ème} ligne de traitement, mais leur efficacité reste moindre (faible niveau de preuve)⁶⁶.

Dans le cas spécifique de l'hyperaldostéronisme familial de type I, la prise de dexaméthasone ou de prednisolone (corticoïdes à longue durée d'action) peut freiner la production d'ACTH et permettre ainsi un contrôle de l'hypersécrétion d'aldostérone. Si la tension artérielle n'est pas suffisamment contrôlée, un traitement par spironolactone peut y être ajouté.

1.2.2 HTA avec rénine basse autres que l'hyperaldostéronisme primaire

1.2.2.1 Hypertension essentielle à rénine basse

Il s'agit d'une forme d'hypertension d'origine multifactorielle, résultant de phénomènes génétiques et exogènes. Les principales causes de ce type d'hypertension sont un régime riche en sel et la prise de médicaments qui interfèrent avec le système RAAS. Certains médicaments tels que les bêtabloquants et les inhibiteurs centraux (*clonidine* et *l'alpha-métyl-dopa*) réduisent directement l'action du RAAS. Les AINS et les inhibiteurs de la COX-2 bloquent la production de prostaglandines et donc de rénine. Certaines maladies entraînant une insuffisance rénale chronique, telles que le diabète, les glomérulonéphrites et les néphrectomies, peuvent également conduire à une hypertension avec rénine basse et aldostérone bas, en raison de la perte de la capacité rénale à produire une natriurèse adéquate et à un dysfonctionnement nerveux du SNA (hyporéninisme hypoaldostéornisme)⁶⁹.

De valeurs de rénine plus bas sont plus fréquemment retrouvé chez les sujets afro-américains, chez les femmes et chez les sujets âgés, mais seulement le 10% de ces populations présente de valeurs de rénine < à 0,65 ng/ml/h (environ < 5 mUI/L)⁷³. Le GERA 1 study (*Genetic Epidemiology of Responses to Antihypertensives*), a retrouvé des valeurs de rénine significativement plus faibles chez les afro-américains par rapport aux caucasiens, ce qui suggère une forme d'hypertension liée à une surcharge volémique. Par conséquent, le traitement de première intention proposée par les guidelines américaines chez les Afro-Américains est le diurétique thiazidique^{21,74}. La freination de la rénine chez les femmes semble être liée à l'effet des œstrogènes sur les facteurs de transcription responsables de la régulation du système RAAS. Cet effet de freination de la rénine est encore plus marqué en cas de traitement par contraception oestro-progestative³. Chez les sujets âgés, la suppression de la rénine semble être liée à une automatisation de la sécrétion d'aldostérone des APCC au sein du tissu surrénalien.

Le régime riche en sel (> 5gr de sel par jour) est également associé à une forme d'HTA à rénine basse et la réduction de sa prise alimentaire permet une hausse du taux de rénine⁶⁸.

De nombreuses variantes génétiques et polymorphismes responsables d'HTA essentielle à rénine basse ont été récemment décrites. La variante pThr594Met du gène SCNNB1⁶⁹, responsable d'un récepteurs ENaC plus sensibles à l'action de l'aldostérone, ^{69,75} a été retrouvée chez le 5-8% des afro-américains avec HTA à rénine basse. Les variantes inactivatrices du gène 11BHSD2⁶⁹ sont plus fréquemment identifiés chez les sujets hypertendus et l'action de cette enzyme semble se dégrader avec l'âge, pouvant expliquer, au moins en partie, le profil d'HTA à rénine basse de sujets âgés. Enfin, des variantes du gène CTNNA1, fréquemment muté dans les adénomes de Conn, ont été associées aux valeurs de tension systolique⁶⁸.

1.2.2.2 HTA à rénine basse secondaire à la prise de réglisse et pamplemousse

La consommation excessive de réglisse peut entraîner une hypertension artérielle avec hypokaliémie, ainsi qu'une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires. La glycyrrhizine, le principal composant de la réglisse, inhibe le 11BHS2 avec augmentation de l'action du cortisol sur les récepteurs de minéralocorticoïdes, conduisant à un tableau de pseudo-hyperaldostéronisme. Pour éviter les effets cardiovasculaires néfastes, la Food and Drug Administration (FDA) recommande de limiter la consommation de réglisse à moins de deux onces par jour (soit 40 à 50 g par jour). Les flavonoïdes présents dans le pamplemousse ont également une action inhibitrice sur la 11BHS2. Une consommation > 250 ml de jus de pamplemousse par jour pendant > 7 jours est associée au développement d'une hypertension artérielle à rénine basse avec hypokaliémie.⁷⁶

1.2.2.3 HTA à rénine basse liée à un excès glucocorticoïde

Il s'agit d'une cause rare qui touche moins de 1% des cas d'hypertension résistante. L'hypertension est en réalité présente chez 50 à 75% des cas de syndrome de Cushing. L'excès de cortisol dépasse la capacité de la 11BHS2 d'inactiver le cortisol, qui peut donc se lier au récepteur minéralocorticoïde avec effet *aldosteron-like*. Les taux de rénine et d'aldostérone seront donc tous deux bas, ce qui correspond à un tableau de pseudo-hyperaldostéronisme. L'HTA peut s'accompagner d'hypokaliémie, d'alcalose métabolique et de la clinique évocatrice du syndrome de Cushing (amyotrophie, facies lunaire, obésité fasciotronculaire, fragilité cutanée etc). Dans le contexte de syndrome de Cushing avec HTA, la spironolactone est souvent utilisée pour contrebalancer l'effet aldostérone-like du cortisol⁷⁷.

1.2.2.4 HTA à rénine basse dans le syndrome de Liddle

Il s'agit d'une forme monogénique d'hypertension à rénine basse à transmission autosomique dominante, décrite pour la première fois par le Dr Liddle en 1963. Les patients atteints présentent une hypertension précoce associée à une hypokaliémie, une alcalose métabolique, une rénine basse et une aldostérone basse. La confirmation diagnostique est réalisée par la recherche génétique de mutations des sous-unités α , β et γ du canal sodique ENaC (mutations de SCNN1A, SCNN1B et SCNN1G, 31 mutations connues à ce jour). Ces mutations entraînent une modification de la conformation du domaine C-terminal du canal ENaC, qui est nécessaire à l'internalisation et à sa dégradation lysosomale. Le canal ENaC n'est pas dégradé et est donc surexprimé à la surface membranaire du canal collecteur, de façon indépendante de l'aldostérone. L'absence de réponse aux inhibiteurs des récepteurs minéralocorticoïdes est un

critère clinique qui suggère la présence d'un syndrome de Liddle sous-jacent. On observe une très bonne réponse à l'amiloride, avec action directe d'inhibition sur l'ENaC⁶⁹.

1.2.2.5 HTA à rénine basse liée à un excès apparent en minéralocorticoïdes

Il s'agit d'une maladie génétique à transmission autosomique qui entraîne un déficit fonctionnel de la 11BHSD2 avec action permanente du cortisol sur le récepteur minéralocorticoïde (MR). On doit suspecter cette maladie en présence d'une hypertension artérielle précoce et sévère, avec des niveaux bas de rénine et d'aldostérone, une hypokaliémie et une augmentation du rapport cortisol/cortisone. La confirmation diagnostique est réalisée par la recherche génétique de la mutation (40 mutations germinales décrites). La gravité des symptômes dépend du degré d'inactivation de la 11BHSD2. Ces patients présentent une très bonne réponse aux inhibiteurs du MR et à la prise de dexaméthasone, qui permet une inhibition de la sécrétion endogène de cortisol¹.

1.2.2.6 HTA à rénine basse dans le syndrome de Gordon

Il s'agit d'une maladie génétique rare, avec une transmission autosomique dominante ou récessive, causée par des mutations des gènes WNK1, WNK4, CUL3 et KLHL3. Ces mutations entraînent une hyperactivation du canal NCC du néphron distal, ce qui se traduit par une hypertension artérielle avec des niveaux bas de rénine et d'aldostérone, une acidose métabolique, une hyperchlorémie, une hypercalciurie et une hyperkaliémie (à différence de toutes les autres causes d'HTA à rénine basse caractérisées par une hypokaliémie). L'hyperkaliémie permet de distinguer facilement ce syndrome des autres formes d'hypertension artérielle à rénine basse. Le traitement par les thiazidiques est efficace, car cette classe de médicaments a une action inhibitrice directe sur le canal NCC⁶⁹.

1.2.2.7 HTA à rénine basse dans l'hyperplasie congénitale des surrénales

L'hyperplasie congénitale des surrénales liée à une mutation inactivatrice du CYP11B1 est une maladie génétique autosomique récessive qui affecte environ 1 individu sur 100 000 dans la population caucasienne. Lorsque le CYP11B1 perd son activité, la production de cortisol à partir du 11-déoxycortisol est fortement réduite. La production d'aldostérone est également inhibée, mais les précurseurs de l'aldostérone (déoxycorticostérone) conservent une activité minéralocorticoïde efficace. L'hypophyse tente de stimuler la production de cortisol par une sécrétion massive d'ACTH, ce qui entraîne une surproduction de précurseurs qui seront alors dirigés vers la production d'androgènes. La sévérité clinique de la maladie peut varier en fonction du degré d'inactivation du CYP11B1. Dans les formes classiques complètes, on observe une virilisation des organes génitaux chez les femmes avec un tableau d'insuffisance

surrénalienne mettant en jeu le pronostic vital dès la naissance. Les formes non classiques, avec un déficit incomplet en cortisol, présentent un degré d'hyperandrogénisme moins prononcé (hirsutisme chez les femmes, troubles menstruels, puberté précoce avec une taille finale réduite) et une hypertension artérielle à rénine basse⁷⁸. Le traitement consiste en une supplémentation en cortisol exogène afin de réduire la production de précurseurs en inhibant la rétroaction hypothalamo-hypophysaire. Dans les cas de contrôle insuffisant de la tension artérielle avec l'hydrocortisone seule, un traitement par des inhibiteurs du récepteur des minéralocorticoïdes peut être ajouté⁷⁸.

1.2.2.8 HTA à rénine basse dans la résistance aux glucocorticoïdes

La mutation du gène NR3C1 (chromosome 5q31-q32), qui code pour le récepteur de glucocorticoïdes, rend le récepteur de glucocorticoïdes insensible à l'action du cortisol. Le rétrocontrôle va stimuler la sécrétion d'ACTH et de cortisol. Le cortisol en excès n'a pas d'action sur le GR muté, mais il va avoir une action sur le MR du fait de la saturation de la 11 β SDH2 au niveau rénal. Cliniquement on retrouve une asthénie chronique liée à la manque d'action du cortisol avec HTA à rénine basse et hypokaliémie. Le traitement préconise de la dexaméthasone pour freiner le feedback positif de l'axe corticotrope et les antagonistes du MR contre l'effet *aldosteron-like* du cortisol circulant en excès⁶⁹.

1.2.2.9 HTA à rénine basse liée à une hyper activation du récepteur minéralocorticoïde

La mutation est très rare et décrite chez une seule famille jusqu'à présent. La transmission est autosomique dominante et conduit à une activation constitutionnelle du récepteur MR. Sur le plan clinique, on observe une hypertension artérielle à rénine basse qui apparaît très tôt et s'aggrave pendant la grossesse (en raison de l'action activatrice de la progestérone sur le MR muté) et étonnement lors de la prise de spironolactone.⁷⁹

1.2.2.10 HTA à rénine basse dans le contexte de tumeur produisant le DOC

Les tumeurs surrénaliennes produisant du déoxycorticostérone (DOC) sont extrêmement rares, avec seulement une dizaine de cas décrits dans la littérature médicale⁸⁰. Ces tumeurs sont généralement de grande taille et malignes. En plus de la sécrétion de DOC, elles peuvent également produire des androgènes et des œstrogènes.

1.3 Le souris *DOCA-salt* : un modèle animal d'hyperaldostéronisme primaire

L'action de l'hyperaldostéronisme sur la sécrétion d'ADH est débattue car les effets de l'excès minéralocorticoïde peuvent avoir une action opposée. Si d'un côté l'excès d'aldostérone stimule la réabsorption rénale de sodium produisant une légère hypernatrémie avec action

stimulatrice sur la sécrétion de vasopressine ; de l'autre côté, l'hypervolémie et l'HTA ont une action frénatrice sur l'ADH.

La relation entre ADH et aldostérone dans le contexte de l'HTA reste complexe et les mécanismes physiopathologiques ne sont pas totalement compris à ce jour. Les peu de données disponibles proviennent des études animales de modèle d'HTA.

Le souris DOCA-salt⁸¹ est un modèle d'HTA liée à une charge sodée: les souris sont traitées avec du 11-déoxycorticostérone (DOC), un précurseur de l'aldostérone ayant une action minéralocorticoïde, et alimentés avec un régime riche en sel. Souvent, une néphrectomie unilatérale est réalisée pour accélérer le développement de l'hypertension artérielle. L'induction de l'hypervolémie freine le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS), avec de faibles taux de rénine et angiotensine II circulantes (HTA à rénine basse) et en présence d'un excès minéralocorticoïde (DOC). Ainsi, le profil hormonal observé dans ce modèle est similaire à celui de l'hyperaldostéronisme chez l'humain⁸¹. Chez les souris DOCA-salt, la sécrétion d'ADH est stimulée lors de l'induction de l'HTA. Il semblerait que cette hypersécrétion soit nécessaire au développement de l'hypertension, car les souris avec diabète insipide génétique ne développent pas d'HTA lors de la charge DOCA-salt. Si ces mêmes souris sont traitées par un analogue de l'ADH dans leurs boissons (dAVP), l'HTA pourra se développer. La neutralisation de la vasopressine (antisérum ou antagonistes de l'ADH) permet de diminuer la TA dans de modèles animaux⁸². L'effet antidiurétique de l'ADH semble donc être nécessaire pour le développement de l'HTA en cas d'excès minéralocorticoïde.

L'hypersécrétion d'ADH pourrait passer par une stimulation du système RAAS cérébrale, vue la proximité anatomique avec les noyaux hypothalamiques responsables de la production d'ADH. Toutes les composantes du système de régulation du RAAS ont été identifiées au niveau cérébral⁸³ et une élévation de l'angII avec surexpression du récepteur AT1 a été retrouvée dans le noyau préoptique et dans la région subfornical lors de l'induction de l'HTA chez les souris DOCA-salt. L'administration d'antagonistes du récepteur minéralocorticoïde (MR) au niveau cérébral permet de réduire la tension artérielle lors de l'injection systémique et simultanée d'angiotensine II. De manière similaire, l'inhibition du récepteur AT1 au niveau cérébral entraîne une diminution de la tension artérielle dans les modèles d'hypertension induits par un excès de minéralocorticoïde. L'injection intracérébrale d'aldostérone provoque une hypertension artérielle, une hyperactivité du système sympathique et une augmentation de la production intracérébrale d'ACE et de l'ARNm du récepteur AT1. Les souris prétraitées par une injection intracérébrale ou sous-cutanée de doses non hypertensives d'aldostérone, puis traitées par une injection d'angiotensine II, développent une hypertension artérielle beaucoup plus

marquée que les témoins non prétraités par l'aldostérone. Ces résultats suggèrent donc que l'aldostérone joue un rôle important dans l'activation du système RAAS cérébral et dans le développement de l'hypertension artérielle.⁸⁴

Une surexpression du récepteur AT1 est mise en évidence également dans les autres modèles animales d'HTA et dans les modèles d'insuffisance rénale chronique, d'insuffisance cardiaque, de régime riche en sel, du syndrome métabolique, d'hypertension gravidique.⁸³ Il semblerait donc qu'une hyperactivation du RAAS cérébrale soit présente dans toutes les conditions de risque cardiovasculaires.

2 Rationnel de l'Etude

L'hyperaldostéronisme primaire est une maladie fréquente avec une importante majoration du risque cardiovasculaire pour les sujets atteints. Le diagnostic de cette pathologie est nécessaire pour pouvoir proposer un traitement curatif (spironolactone ou surrénalectomie unilatérale). Le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire est basé sur l'élévation du rapport aldostérone sur rénine (RAR) sur au moins deux prélèvements différents. La mise en évidence d'un RAR pathologique conduit à la réalisation de tests de confirmation (test de charge sodé, test au captopril etc) et de localisation (imagerie et cathétérisme de veines surrénaliennes) qui sont invasifs et coûteux. Il serait donc intéressant de soumettre le moins de faux positifs possibles aux étapes diagnostiques ultérieures. Le rapport aldostérone sur rénine peut être faussé dans les cas d'hypertension à rénine basse : la valeur de rénine basse au dénominateur du rapport peut faussement donner un résultat de RAR élevé. L'hypertension à rénine basse est une pathologie fréquente qui pose un véritable problème de diagnostic différentielle avec l'hyperaldostéronisme primaire. Les seuils diagnostiques pour différencier l'hyperaldostéronisme primaire et l'HTA à rénine basse ne sont pas universellement reconnues et il semblerait y avoir un *spectrum continuum* entre ces deux entités¹. Certaines auteurs suggèrent même qu'il s'agirait d'une forme d'hyperaldostéronisme subclinique⁶⁸.

Le dosage de la copeptine, peptide sécrété de manière équimolaire à l'ADH et donc reflet du statut hydroélectrique corporel (modifié en cours d'hypersécrétion minéralocorticoïde), pourrait être outil pour le diagnostic différentiel d'hyperaldostéronisme primaire et hypertension à rénine basse.

3 Matériel et Méthode

Il s'agit d'un étude rétrospectif et monocentrique n'impliquant pas la personne humaine (hors Loi Jardé) mené au CHU d'Amiens entre le 1 Juin 2022 et le 31 Aout 2023. Les critères d'inclusion étaient : âge > 18 ans, indication à la réalisation du bilan étiologique d'hyperaldostéronisme primaire selon les consensus de la Société Française d'Endocrinologie (2016) et pour lesquels un dosage de la copeptine avait été réalisé, la non-opposition du patient concernant le recueil des données. Les critères d'exclusion étaient l'âge < 18 ans, la présence d'un diabète insipide, la présence d'une pathologie responsable d'un surcharge volémique pouvant influencer le dosage de copeptine telle qu'une insuffisance cardiaque, une syndrome néphrotique ou une cirrhose, une maladie pulmonaire sévère évolutive, un diabète décompensé avec Hb1Ac > 10%, la présence de nausée et/ou vomissements lors du dosage et une grossesse en cours.

Les données concernant l'âge, le sexe, l'IMC, la présence/absence de tabagisme actif, la présence de diabète et la valeur de Hb1A%, les principaux antécédents, la raison conduisant à la recherche d'un hyperaldostéronisme primaire, le traitement antihypertensif de fond et au moment du dosage, l'âge d'apparition de l'HTA, la durée de l'HTA et la valeur de tension artérielle au moment de l'examen biologique ont été récoltés.

Les bilans sanguins ont été réalisés en respectant les conditions standardisées des recommandations de la Société Française d'Endocrinologie. Les patients avaient libre accès à l'eau et nous avons conseillé un régime riche en sel les jours précédents le dosage. En présence d'hypokaliémie, le diagnostic a été retenu qu'en cas d'hyperaldostéronisme primaire confirmé ; en cas de RAR non pathologique, le dosage a été répété en condition de normo kaliémie pour éviter de faux négatifs. Le traitement par bétabloquant n'a pas été interrompu si introduit à visé antiarythmique ou pour une cardiopathie ischémique, il a été interrompu si introduit à visé antihypertensif. Les effets du médicament ont été pris en considération en analysant le rapport aldostérone sur rénine lors du classement des patients dans les 3 différents groups. Tous les autres traitements interférents avec le RAAS ont été interrompus avant les dosages, dans les délais recommandés par la SFE.

Le bilan sanguin comprenait : l'ionogramme sanguin, la créatininémie, le calcul du DFG selon le MDRD, le cortisol du matin, l'ACTH, la copeptine, la rénine et l'aldostérone avec calcul du rapport rénine/aldostérone. Un deuxième prélèvement de rénine et aldostérone a été réalisé 15 minutes après le premier, avec consigne donnée de laisser le patient en position assise entre le premier et le 2^{ème} prélèvement. Une analyse des urines de 24 heures comprenant l'ionogramme urinaire, la créatininurie, l'aldostéronurie et le cortisol libre urinaire a été également réalisé.

Le dosage de coeptide a été externalisé au laboratoire d'hormonologie de l'hôpital Tenon de Paris, le dosage d'aldostérone et rénine ont été analysés au laboratoire d'hormonologie du CHU d'Amiens Picardie. La méthode de dosage de l'aldostérone utilisée est une méthode de détermination quantitative du test LIAISON® Aldosterone, un dosage compétitif qui utilise un anticorps monoclonal de mouton pour capturer la molécule d'aldostérone.

Comme pour l'aldostérone, la méthode pour la détermination quantitative de la rénine est un test immunologique sandwich basé sur le principe de l'immunoluminométrie et utilisant des anticorps de souris. L'automate utilisé est le LIAISON XL (Diasorin®).

Le dosage de la coeptide est prélevé sur un tube de 5 ml d'héparinate de Lithium sous forme de gel à bouchon vert congelé à -18°C et transporté au laboratoire d'hormonologie de l'hôpital Tenon à Paris. Le dosage est réalisé par Immuno-fluorescence (technologie TRACE).

Les patients ont ensuite été divisés en 3 groupes selon les résultats de dosages de rénine (mUI/L), d'aldostérone (pmol/L) et du rapport rénine sur aldostérone :

1. les sujets ont été classés dans le groupe d'hyperaldostéronisme primaire (HAP) en cas de RAR > 64 et d'aldostérone > 550 pmol/L sur au moins 2 prélèvements⁶⁷ ;
2. les sujets ont été classés dans le groupe HTA à rénine basse (HRB) en cas de rénine ≤ 15 mUI/L⁶⁸ sans élévation significative de l'aldostérone (<550 pmol/L);
3. les sujets hypertendus sans freination de la rénine (> 15 mUI/L) ni de critères d'hyperaldostéronisme primaire ont été classés dans le groupe HTA non rénine basse non hyperaldostéronisme (HNN).

Les patients avec des valeur de rénine freinée < 15 mUI/L, RAR pathologique mais avec une élévation modéré de l'aldostérone entre 240 et 550 pmol/L, ont été reclassé dans le premier ou le deuxième group selon les résultats des examens complémentaires de 2^{ème} intention, tels que le test de charge sodé⁶⁷. Le classement de patients dans les différents groups a été validé en discussion entre l'autrice et le Pr Abdallah AL-SALAMEH.

Pour 4 patients, le test de confirmation n'a pas pu être réalisé avant la conclusion de l'étude ou il a donné de résultats intermédiaire nous ne permettant pas de trancher sur le diagnostic.

L'objectif principal de l'étude était celui de mettre en évidence une différence statistiquement significative du taux de coeptide plasmatique entre les patients avec hyperaldostéronisme primaire et ceux avec hypertension à rénine basse.

Les objectifs secondaires étaient de mettre en évidence une corrélation entre le taux de la coeptide et les autres paramètres clinico--biologiques (les chiffres tensionnelles, l'IMC, l'âge,

la fonction rénale, l'aldostéronémie, l'aldostéronurie de 24 heures, la rénine plasmatique ; la natriurèse de 24 heures, la natrémie ; la kaliémie et la kaliurèse).

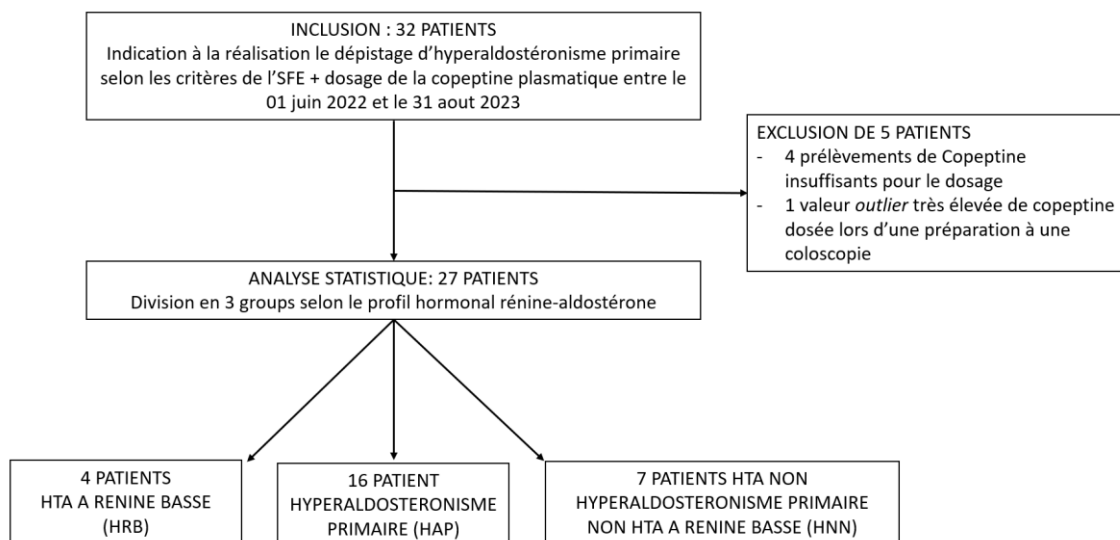


FIGURE 5. Flow chart

4 Statistiques

Statistiques descriptives calculées pour toutes les variables d'intérêt. Résultats décrits avec la médiane et l'écart interquartile pour les variables quantitatives et nombre avec pourcentage pour les variables qualitatives.

Pour les variables quantitatives, utilisation du test de Kruskal–Wallis pour la comparaison en 3 groupes et du test Mann-Whitney pour la comparaison en 2 groupes. Test de Fisher utilisé pour les variables qualitatives.

Corrélation entre deux paramètres quantitatifs analysée à l'aide du test de corrélation de Pearson, valeur de p (bilatérale) inférieure à 0,05 considérée comme statistiquement significative.

Etude de corrélation en utilisant le test de Mann-Whitney.

Programme de calcul statistique : MedCalc version 4.

5 Résultats

La population analysée comprend 27 patients hypertendus âgé entre 23 et 78 ans. Les dosages ont été réalisés après *wash out* de tout traitement antihypertenseur pouvant influencer le système RAAS. Pour trois patients, les dosages ont été réalisés sous traitement par bêtabloquant, son arrêt étant jugé dangereux. Les trois patients appartiennent tous au groupe d'hyperaldostéronisme primaire (HAP). Parmi eux, un patient a été réorienté vers le groupe

HRB lors de l'analyse de sensibilité. Aucune patiente incluse dans l'étude était traitée par contraceptif au moment des dosages.

Les caractéristiques cliniques de base de la population sont rapportées dans le Tableau 4 . L'âge moyenne de la population était de 56 ans, médiane 59 ans. La population HRB est légèrement plus âgé que celle de deux autres groups, mais cette différence n'est pas statistiquement significative (p=0,429).

Notre population contient plus d'hommes que de femmes (15 hommes et 12 femmes) et cette distribution est maintenue lors de la division en sous-groupes sans différence significative (p=0,304).

L'Index de Masse Corporelle (IMC) moyenne de la population était de 30,6 kg/m², médiane à 30,4 kg/m². Un seul patient présent un poids normal (IMC entre 20 et 24,9 kg/m²), tous les autres sujets sont en surpoids ou en franche obésité. La plupart de patients (n=12) présente une obésité de grade 1 (IMC 30-34,9 kg/m²). Un seul sujet présente une obésité sévère de grade 3 (IMC > 40 kg/m²). Les sujets avec obésité ≥ grade 2 appartiennent au groupe hyperaldostérone primaire. Il n'y a pas de différence significative en terme d'IMC entre les 3 groups (p=0,185).

Cinq patients présentent un diabète de type 2, trois dans le groupe HAP et deux dans le groupe HNN, sans différence significative de distribution dans les sous-populations. L'Hb1Ac est < 10% pour tous les sujets diabétiques.

Cinq patients (le 18,5% de la population totale) présentent un tabagisme actif. La plupart d'entre eux (n=3) est dans le groupe HNN, sans différence statistiquement significative entre les groupes HRB et HAP (p*=1,00).

La pression artérielle moyenne le jour du prélèvement, calculée comme $PA_{moy} = \frac{(PA_{diastolique} \times 2) + PA_{systolique}}{3}$, est plus élevée dans le groupe HPA mais cette différence n'est pas statistiquement significative. De même, le nombre de classes médicamenteuses utilisées pour contrôler la TA était plus élevé chez l'HPA, mais sans atteindre une différence significative. L'HTA évolue depuis plus longtemps dans le groupe HPA, également sans différence significative entre les groups.

La majorité de patients a été adressée en consultation d'endocrinologie du CHU d'Amiens pour découverte d'un adénome surrénalien à l'imagerie dans un contexte d'HTA. Le 2^{ème} motif le plus fréquent était la constatation d'une HTA avec hypokaliémie. Le reste de patients a été adressé pour HTA résistante, HTA sévère et atteint cardiovasculaires disproportionné par rapport aux valeurs tensionnels.

Tableau 4. Caractéristiques cliniques de base de la population générale, HRB, HAP, HNN					
Variable	Totale n=27	HRB n=4	HAP n=16	HNN n=7	p
Age (années)	59 [45-65]	64,0 [53,0-68,5]	58,5 [50,5-61,0]	60,0 [42,2-69,5]	0,43
Hommes, n(%)	15 (55,5)	3 (75,0)	9 (56,2)	3 (42,9)	0,30
IMC (kg/m ²)	30,4 [27,7-34,0]	31,7 [30,9-33,0]	29,9 [28,7-31,0]	27,7 [26,5-31,2]	0,19
Poids normal, n	1	0	0	1	
Surpoids, n	11	0	8	3	
Obésité grade 1, n	12	4	5	3	
Obésité grade 2, n	2	0	2	0	
Obésité grade 3, n	1	0	1	0	
Tabagisme actif, n(%)	5 (18,5)	0 (0)	2 (12,5)	3 (42,8)	0,05
Contraception, n	0	0	0	0	/
Diabète, n(%)	5 (18,5)	0 (0)	3 (18,7)	2 (28,6)	0,05
PA moyenne (mmHg)	112,3 [100,3-124,3]	107,5 [101,5-116,2]	116,3 [104,8-125,0]	98,7 [91,8-127,1]	0,81
Durée HTA (années)	13,8* (n=20)	5,0 [5,0-5,0] (n=1)	14,0 [9,0-17,0] (n=14)	4,0 [0,2-24,3] (n=5)	0,43
Nombre de médicaments anti-hypertenseurs	2,0 [1,0-3,0] (n=23)	2,0 (n=3)	3,0 [1,0-3,5] (n=13)	2,0 [0,0-3,0] (n=7)	0,48
Indication au dépistage d'hyperaldostérionisme					/
HTA/hypokaliémie et adénome surrénalien	14	2	6	6	
HTA et hypokaliémie	8	2	6	0	
HTA résistante	2	0	2	0	
HTA et atteinte disproportionnée	2	0	2	0	
HTA sévère	1	0	0	1	

Tableau 4. Valeurs exprimés en médiane avec l'écart interquartile pour les variables continue ; valeur exprimée en nombre de sujets (n) et pourcentage (%) pour les variables qualitative. Analyse statistique réalisée avec le test de Kruskal-Wallis pour les variables continues et le Fisher pour les variables discontinues. Différence statistiquement significative si $p < 0,05$.

Abréviations : HRB hypertension à rénine basse, HAP hyperaldostérionisme primaire, HNN hypertension non à rénine basse non hyperaldostérionisme primaire, IMC index de masse corporelle, PA pression artérielle moyenne calculée comme $PA_{moy} = \frac{(PA_{diastolique} \times 2) + PA_{systolique}}{3}$.

Concernant les résultats biologiques (tableau 5 et 6), on retrouve une natrémie plus élevée dans les groupes HBR et HAP que dans le groupe HNN ($p=0,05$), mais cette différence disparaît entre le groupe HRB et HAP et entre le groupe HAP et HNN ($p=0,16$). Un seul patient, appartenant au groupe HAP, présente une hyponatrémie à 132 mmol/L en regard d'une copeptine qui reste étonnement élevée à 16,15 pmol/L. Tous les autres patients ont de valeurs de natrémie normales entre 135 et 145 mmol/L.

Le groupe HPA présente des valeurs de kaliémie plus faibles que les deux autres groupes, mais sans significativité statistique ($p=0,20$). Les dosages ont été réalisés sous supplémentation potassique par DIFFU-K (entre 2 et 6 gélules par jour). Le groupe HRB présente une diurèse significativement plus importante que le groupe HAP ($p=0,04$) mais la natriurèse de 24 heures n'est pas significativement différente entre les trois groupes, suggérant que l'apport en sel était similaire pour tous les patients, qui avait reçu la recommandation de poursuivre une régime

Tableau 5. Caractéristiques biologiques de base de la population générale, HRB, HAP, HNN					
Variable	Totale n=27	HRB n=4	HAP n=16	HNN n=7	p
Natrémie (mmol/L)	142,0 [140-143]	142,5 [142,0-144,0]	142,0 [140,5-143,0]	140,0 [139,0-141,5]	0,05
Kaliémie (mmol/L)	3,8 [3,4-4,0]	3,8 [3,6-3,9]	3,7 [3,3-4,1]	4,0 [3,8-4,3]	0,20
Créatininémie (µmol/L)	73,0 [63-88]	68,0 [64,5-75,0]	80,5 [64,0-101,5]	60,8 [65,0-78,5]	0,31
DFG-MDRD (ml/min)	83,0 [62,0-104,0]	103,5 [91,5-109]	80,5 [60,5-93,5]	90,0 [66,8-119,3]	0,19
Cortisol (µg/L)	15,4 [13,6-22,4] (n=26)	15,5 [11,1-20,1] (n=4)	15,6 [13,3-20,7] (n=15)	14,6 [14,1-24,8] (n=7)	0,77
ACTH (pg/ml)	15,9 [12,4-21,3] (n=25)	19,4 [14,6-22,7] (n=4)	16,5 [12,4-21,1] (n=14)	12,4 [9,5-15,5] (n=7)	0,17
Rénine (mUI/L)	9,8 [5,1-18,8]	7,0 [4,1-8,7]	7,7 [3,4-10,8]	79,9 [28,5-126,1]	<0,01
Aldostérone (pmol/L)	519,0 [335,5-639,0]	304,0 [292,4-319,8]	560,1 [508,2-708,0]	356,5 [289,1-619,7]	0,01
RAR	59,5 [31,0-101,4]	45,7 [37,5-51,8]	73,6 [62,5-115,7]	7,5 [4,1-17,1]	<0,01
Copeptine (pmol/L)	8,9 [5,4-13,4]	5,5 [4,3-8,4]	9,4 [5,0-14,8]	9,6 [5,7-11,9]	0,39
Diurèse (ml)	1700 [1200-2300] (n=23)	2600 [1900-3150] (n=4)	1350 [625-1875] (n=12)	2100 [1300-2275] (n=7)	0,06
Natriurèse (mmol/24h)	103 [78-158] (n=19)	188 [119-297] (n=4)	95 [78-126] (n=10)	121 [100-171] (n=5)	0,15
Kaliurèse (mmol/24h)	68 [48-84] (n=19)	103 [73-151] (n=4)	68 [48-81] (n=10)	56 [48-89] (n=5)	0,19
Cortisol Libre Urinaire (µg/24h)	68 [48-84] (n=21)	49,6 [37,9-64,4] (n=3)	22,5 [17,0-34,5] (n=11)	50,6 [17,5-79,5] (n=7)	0,12
Créatininurie (mmol/24h)	12,3 [10,2-15,7] (n=18)	12,9 [11,8-16,4] (n=4)	13,4 [10,2-16,3] (n=8)	12,3 [8,8-14,8] (n=6)	0,62
Aldostéronurie(µg/24h)	13,8 [9,9-26,1] (n=21)	12,3 [11,3-13,6] (n=3)	21,1 [13,5-29,3] (n=12)	7,5 [4,8-18,4] (n=6)	0,10
Aldostéronurie (µg/L)	11,62 [4,47-18,41] (n=21)	4,47 [4,37-6,79] (n=3)	14,09 [9,04-27,73] (n=12)	6,91 [2,34-11,62] (n=6)	0,04

Tableau 5. Valeurs exprimés en médiane avec l'écart interquartile. Analyse statistique avec le test de Kruskal-Wallis pour la comparaison entre 3 groupes, par Mann-Whitney pour la comparaison entre 2 groupes. Différence statistiquement significative si $p < 0,05$. Petite p=différence entre les 3 groupes (HRB, HAP et HNN) ; p**=différence entre les groupes HRB et HAP. Abréviations : DFG-MDRD débit de filtration glomérulaire calculé selon la formule MDRD, RAR rapport aldostérone sur rénine.

libre en eau et riche en sel les jours précédents le prélèvement biologique. Le groupe HAP présente de valeurs de cortisol libre urinaire significativement plus faibles par rapport au groupe HRB ($p=0,04$).

Comme attendu par rapport aux critères de division en sous-groupes, les patients avec HRB et HPA ont de valeurs de rénine significativement inférieurs par rapport au groupe HNN ($p<0,01$). Les patients avec hyperaldostéronisme primaire ont de valeurs d'aldostérone plasmatiques et

une RAR plus élevées ($p=0,01$). L'aldostéronurie est également plus élevée dans le groupe HAP ($p=0,04$).

Tableau 6. Caractéristiques cliniques et biologiques et de base de la population HRB et HAP			
Variable	HRB (n=4)	HAP (n=16)	p
Age (années)	64,0 [53,0-68,5]	58,5 [50,5-61,0]	0,17
IMC (kg/mé)	31,7 [30,9-33,0]	29,9 [28,7-31,0]	0,27
Natrémie (mmol/L)	142,5 [142,0-144,0]	142,0 [140,5-143,0]	0,16
Kaliémie (mmol/L)	3,8 [3,6-3,9]	3,7 [3,3-4,1]	0,81
Créatinine ($\mu\text{mol/L}$)	68,0 [64,5-75,0]	80,5 [64,0-101,5]	0,73
DFG-MDRD (ml/min)	103,5 [91,5-109]	80,5 [60,5-93,5]	0,08
Cortisol ($\mu\text{g/L}$)	15,5 [11,1-20,1]	15,6 [13,3-20,7]	0,88
HRB n=4, HAP n=15			
ACTH (pg/ml)	19,4 [14,6-22,7]	16,5 [12,4-21,1]	0,71
HRB n=4, HAP n=14			
Rénine (mUI/L)	7,0 [4,1-8,7]	7,7 [3,4-10,8]	0,45
Aldostérone (pmol/L)	304,0 [292,4-319,8]	560,1[508,2-708,0]	<0,01
RAR	45,7 [37,5-51,8]	73,6 [62,5-115,7]	<0,01
Copeptine (pmol/L)	5,5 [4,3-8,4]	9,4 [5,0-14,8]	0,26
Diurèse (ml)	2600[1900-3150]	1350[625-1875]	0,03
HRB n=4, HAP n=12			
Natriurèse (mmol/24h)	188 [119-297]	95 [78-126]	0,90
HRB n=6, HAP n=8			
Kaliurèse (mmol/24h)	103 [73-151]	68 [48-81]	0,12
HRB n=6, HAP n=8			
CLU ($\mu\text{g/24h}$)	49,6 [37,9-64,4]	22,5 [17,0-34,5]	0,04
HRB n=8, HAP n=11			
Créatinine-Urinaire (mmol/24h)	12,9 [11,8-16,4]	13,4 [10,2-16,3]	0,73
HRB n=6, HAP n=6			
Aldostéronurie($\mu\text{g/24h}$)	12,3[11,3-13,6]	21,1 [13,5-29,3]	0,11
HRB n=6, HAP n=11			
Aldostéronurie($\mu\text{g/L}$)	4,47[4,37-6,79]	14,09 [9,04-27,73]	0,04
HRB n=6, HAP n=11			

Tableau 6. Caractéristiques clinico-biologiques de la population HRB et HAP. Valeurs exprimés en médiane avec écart interquartile. Analyse statistique par test de Mann-Whitney, significativité statistique si $p < 0,05$.

Concernant l'objectif principal de l'étude, la médiane de copeptine dans le groupe HAP est à 9,4 pmol/L [5,0-14,8], soit x 1,7 fois plus élevée que dans le groupe HRB (copeptine à 5,5 pmol/L [4,3-8,4]) (Figure 6). Toutes fois, cette différence ne rejoint pas la significativité statistique ($p=0,26$).

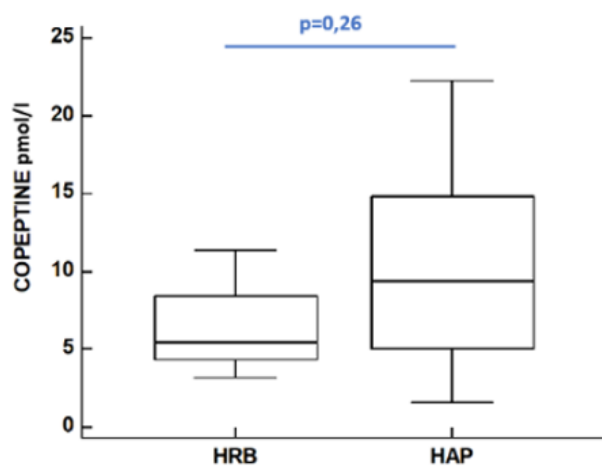


FIGURE 6. Distribution de la Copeptine dans la population hypertension à rénine basse (HRB) et hyperaldostéronisme primaire (HAP). Médiane de copeptine HRB à 5,5 pmol/L [4,3-8,4] ; médiane de copeptine HAP à 9,4 pmol/L [5,0-14,8], $p=0,26$, Mann-Whitney test.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative du taux de copeptine en fonction du sexe masculin ($p=0,14$), de la présence de diabète ($p=0,32$), de l'IMC ($p=0,30$) et de la présence de tabagisme actif ($p=0,95$), facteurs connus en littérature pour majorer le taux de copeptine circulante. Par contre, nous avons retrouvé une corrélation statistiquement significative entre copeptine et créatinine plasmatique ($p=0,038$) et le DFG ($p=0,042$) (Figure 7). Dans notre population, le range de DFG était entre 55 et 124 ml/min, avec 8/27 patients en IRC de stade 2 et 4/27 patients en IRC de stade 3. Il n'y avait pas de sujet avec insuffisance rénale sévère ou terminale.

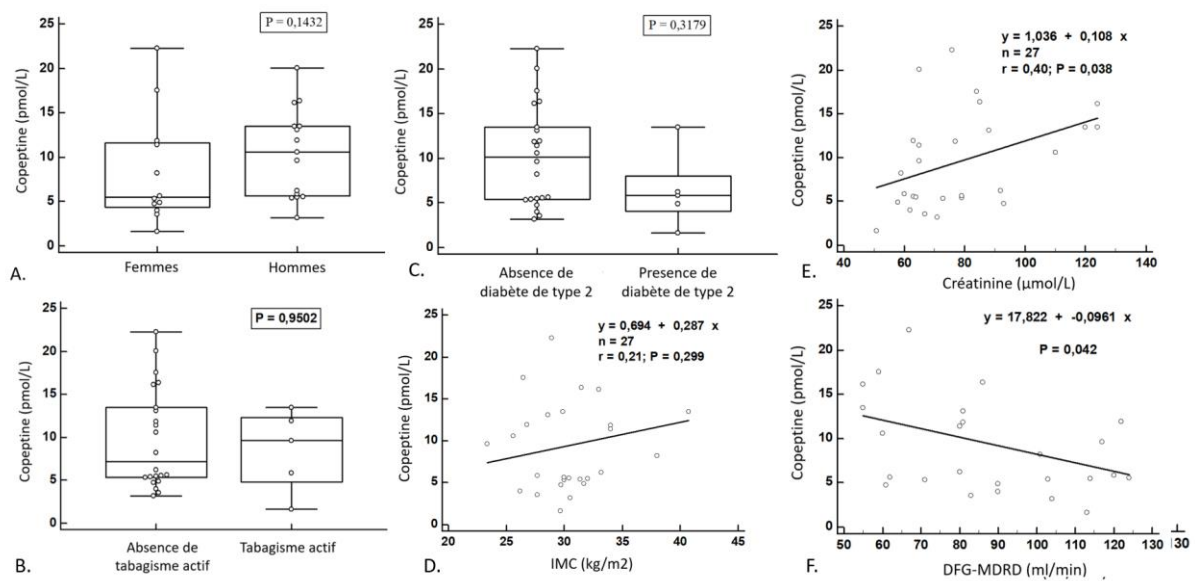


FIGURE 7. A) Relation entre sexe et copeptine ($p = 0,14$). B) Relation entre tabagisme et copeptine ($p = 0,95$). C) Relation entre diabète et copeptine ($p = 0,32$). D) Corrélation entre IMC et copeptine ($p=0,29$). E) Corrélation entre créatinine plasmatique et copeptine ($r=0,40$, $p=0,038$). F) Corrélation entre DFG selon la formule MDRD et copeptine ($r=0,39$ $p=0,042$).

Nous avons également retrouvée une corrélation significative entre tension artérielle moyenne du jour du prélèvement et taux de copeptine ($r=0,44$, $p=0,02$) (Figure 8).

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation significative entre copeptine et rénine ($p=0,58$), aldostérone ($p=0,13$) ou aldostéronurie ($p=0,37$) (Figure 9).

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre natrémie et copeptine ($p=0,86$). Il faut noter qu'il n'y avait pas de dysnatrémies dans notre échantillon, en dehors d'un seul sujet avec sodium plasmatique à 132 mmol/L. De même, nous avons pas mis en évidence de corrélation entre copeptine et natriurèse ($p=0,91$), kaliémie ($p=0,90$) et kaliurèse ($p=0,28$) (Figure 10).

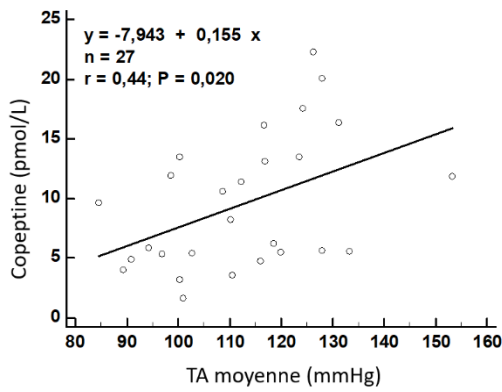


FIGURE 8. Corrélation entre copeptine et tension artérielle moyenne (r=0,44, p=0,02).

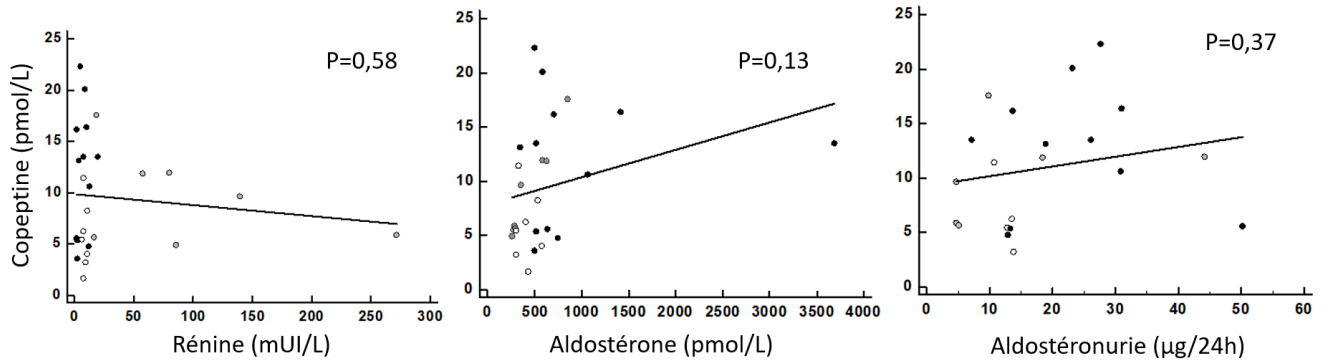


FIGURE 9. Corrélation entre copeptine et rénine, aldostérone et aldostéronurie de 24 heures.

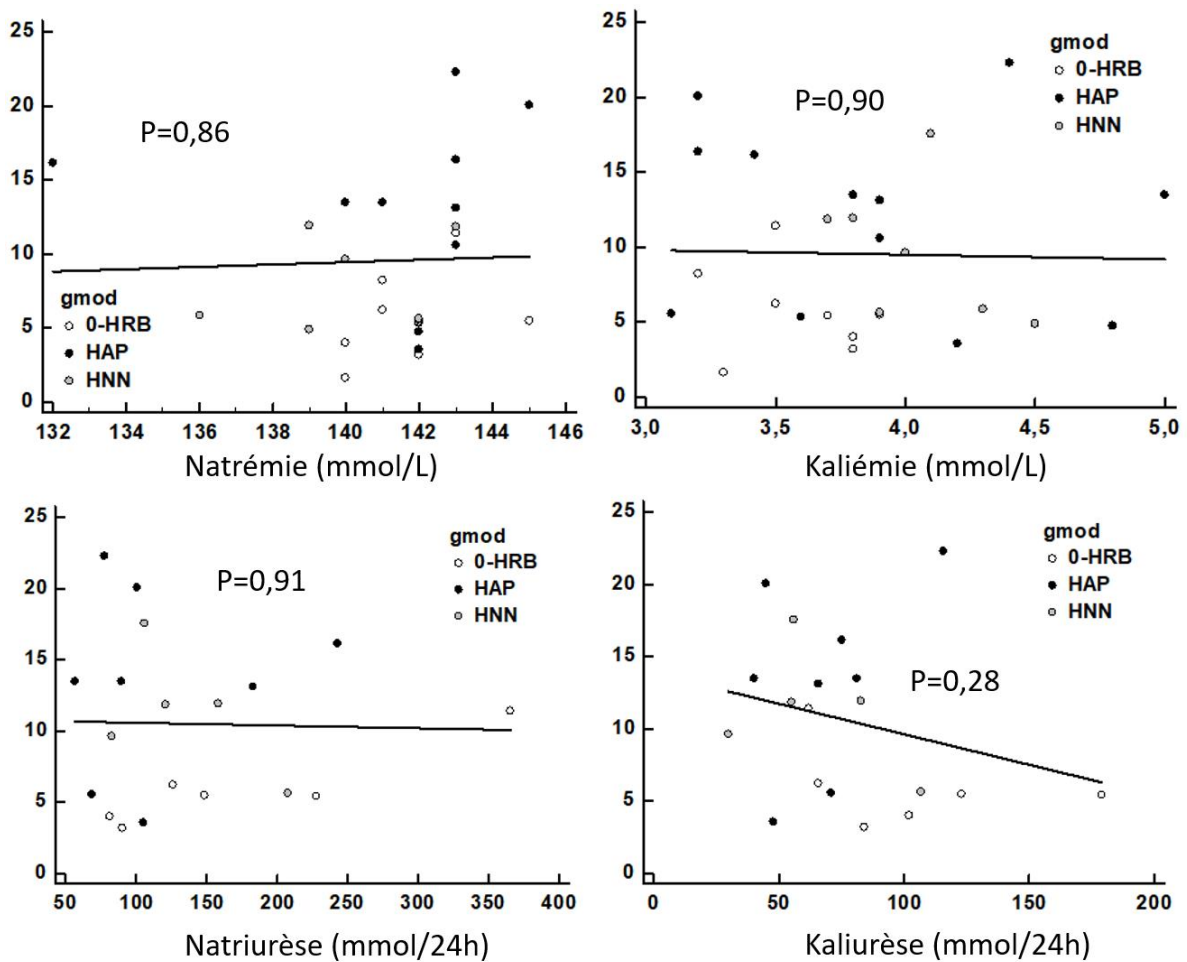


FIGURE 10. Corrélation entre copeptine et natrémie, kaliémie, natriurèse et kaliurèse.

Lors de l'analyse de sensibilité, quatre patients du groupe HAP pour lesquels le test de confirmation n'a pas pu être réalisé ou pour lesquels le test de confirmation a donné de résultats peu concluants, ont été reclassés dans le groupe HRB. Les deux populations restent homogènes entre elles sauf pour la fonction rénale, qui est significativement plus altérée dans le groupe HAP. Lors de l'étude de sensibilité, nous avons observé une différence statistiquement significative ($p^*=0,03$) entre les deux groupes et le groupe HAP présentait une valeur médiane de copeptine à 2,4 fois celle du groupe HRB (médiane de copeptine HRB à 5,46 pmol/L; médiane de copeptine HAP à 13,25 pmol/L).

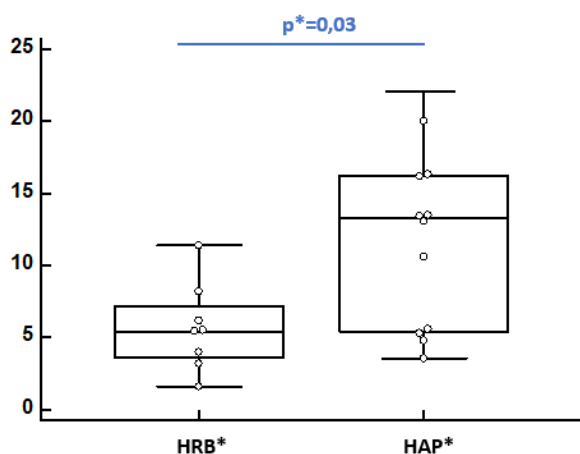


FIGURE 11. Distribution de la Copeptine dans la population hypertension à rénine basse (HRB) et hyperaldostéronisme primaire (HAP) lors de l'analyse de sensibilité. Médiane de copeptine HRB à 5,46 pmol/L; médiane de copeptine HAP à 13,25 pmol/L, $p=0,03$, Mann-Whitney test.

6 Discussion

Notre population est comparable à celle des autres études sur la copeptine dans le contexte d'HTA pour les caractéristiques cliniques de base (âge entre 50 et 55 ans, tendance à l'obésité avec IMC autour de 30 kg/m², légère prévalence d'hommes)^{21,33,59,61} et les deux populations prises en examen, HRB et HAP, sont comparables entre elles.

Le taux moyen de copeptine dans notre population hypertendue est de 9,52 pmol/L (médiane de 8,9 pmol/L), plus élevé que dans la population générale non hypertendue (4,2 pmol/L [intervalle 1,0-13,8 pmol/L]^{31,61}), corroborant l'observation qu'on témoin à une élévation de la copeptine en cas d'hypertension.

D'ailleurs, notre étude retrouve une corrélation significative entre tension artérielle moyenne du jour du prélèvement et le taux de copeptine circulante ($p=0,02$). Ce résultat est discordant avec les données de la littérature. Une vaste étude prospective menée sur 2012 individus sains, n'a trouvé aucune association entre copeptine et la PA moyenne, mais seulement une association avec la variabilité de la pression artérielle au MAPA⁶⁰; une autre étude menée sur 166 sujets

avec HTA résistante n'a trouvé qu'une corrélation avec la tension artérielle systolique au MAPA⁵⁹ ; aucune relation entre PA et copeptine n'a été retrouvée dans une deuxième étude sur l'HTA résistante. Dans cette dernière, le taux de copeptine n'a pas subi de modifications après la dénervation des artères rénales malgré la baisse significative des chiffres tensionnelles⁴². La valeur de pression artérielle moyenne utilisée dans notre étude est issue d'un calcul à partir des pressions systoliques et diastoliques le jour du prélèvement. Il s'agit donc d'une mesure ponctuelle qui pourrait ne pas refléter l'actuel équilibre tensionnel du patient.

Nous n'avons pas trouvé d'association entre élévation de la copeptine et le diabète, le tabagisme, l'obésité et le sexe masculin, facteurs connus en littérature pour augmenter le taux de copeptine circulante⁴⁹. Ces résultats sont probablement expliqués par le faible effectif de notre étude, qui ne permet pas de mettre en évidence cette différence très modérée (Δ copeptine d'environ 1 pmol/L pour le sexe, entre 1 et 3 pmol/l pour l'IMC et le diabète). Par contre, nous avons retrouvé une corrélation significative entre la copeptine plasmatique et la fonction rénale (*range* de DFG entre 55 et 124 ml/min dans notre population). Ce résultat est en accord avec les données de la littérature, qui décrivent une association entre la copeptine et la dégradation du DFG et ainsi que le développement de la protéinurie sur des vastes populations de diabétiques²³, transplantés rénaux, sujets hypertendus^{42,59} et des cohortes de sujets sains^{24,48,49}. A ce jour, il n'y pas d'explication physiopathologique pour justifier cette association. Certains auteurs proposent une accumulation de la copeptine dans l'IRC à cause d'une diminution de sa clairance¹⁹ ; d'autres inscrivent cette association dans le contexte plus général d'élévation de la copeptine dans toutes les situations d'augmentation du risque cardiovasculaires et de syndrome métabolique.^{46,47}

Concernant l'objectif principal de notre étude, nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative du taux de copeptine entre HRB et HAP ($p=0,26$). Même sans rejoindre la significativité statistique, la valeur médiane de copeptine dans le groupe HPA est environ 2 fois plus élevée que celle du groupe HRB, sans différence pour la natrémie entre les deux groupes. L'absence de significativité est probablement liée au faible effectif. Lors de l'analyse de sensibilité, nous avons retrouvé un taux significativement plus élevée de copeptine dans le groupe HAP ($p=0,03$). Notre valeur médiane de copeptine est à 5,5 pmol/L [4,3-8,4] dans le groupe HRB, assez proche de la valeur de 7.5 pmol/L [4.4 – 10.2] retrouvée par l'étude de la Mayo Clinique sur une population de 228 sujets afro-américains avec HTA à rénine basse non traitée²¹. Concernant la population HAP, nous avons retrouvé une valeur médiane de 9,4 pmol/L [5,0-14,8] et de 13,25 pmol/L dans l'analyse de sensibilité, légèrement plus élevé que dans le seul autre travail en littérature ayant étudié la copeptine dans le contexte

d'hyperaldostéronisme primaire (valeur médiane de 8.0 pmol/L [CI 95% 7.2– 8.9])⁶¹. Comme dans l'étude de Nogueira-Silva et Al., nos valeurs de copeptine sont assez étalées avec un *range* qui va de 1,6 à 22,4 pmol/L dans le groupe HAP et un important chevauchement de valeurs entre les groupes HAP et HRB. A différence de l'étude de Nogueira-Silva et Al., nos dosages ont été réalisés sans l'influence de traitements antihypertenseurs avec effet sur le système RAAS. L'étude de Nogueira-Silva et Al.⁶¹ suggère l'absence d'action des traitements anti-hypertenseurs sur le taux de copeptine, mais une interaction ne peut pas formellement être exclue vu que les mécanismes exactes de physiopathologie ne sont pas complètement éclairés à ce jour.

En accord avec les autres études de la littérature, nous avons retrouvé une augmentation des niveaux de copeptine dans l'hypertension à rénine basse et également dans l'hyperaldostéronisme primaire. La magnitude de cette élévation est plus importante en cas d'hyperaldostéronisme (environ 2 fois plus importante). Cependant, il y a beaucoup de chevauchement entre les deux groupes et il ne semble pas y avoir une valeur seuil permettant de distinguer ces deux entités. Le dosage de la copeptine à lui seul ne paraît pas être un bon outil pour le diagnostic différentiel entre ces deux pathologies.

L'hyperaldostéronisme et l'HTA à rénine basse ont en commun le même mécanisme d'hypertension liée à une augmentation du volume extracellulaire. Dans les deux situations, on observe une élévation des niveaux de copeptine, ce qui suggère que le mécanisme sous-jacent à la sécrétion d'ADH (hormone antidiurétique) pourrait être le même. Certains auteurs, proposent même que l'HTA à rénine basse serait, en réalité, une forme d'hyperaldostéronisme primaire subclinique avec persistance de la suppression à la charge sodée.⁶⁸ Il semble exister un *continuum* entre les formes peu symptomatiques et les formes sévères d'hyperaldostéronisme primaire, ces dernières étant les seules diagnostiquées en se basant sur les seuils actuelles recommandés par l'Endocrine Society et de la SFE. Des formes d'hyperaldostéronisme subclinique (profil hormonal d'hyperaldostéronisme primaire sans HTA) ont été mises en évidence après test de suppression par fludrocortisone-dexaméthasone et après test de charge sodée^{85,86} chez le 13% d'une population normotendue. Dans cette même population, seulement le 3% de patients aurait été étiqueté comme hyperaldostéronisme primaire en appliquant les recommandations de l'Endocrine Society. Ces sujets avec profil d'hyperaldostéronisme subclinique ont un risque jusqu'à 15 fois plus élevé de développer un hyperaldostéronisme franc avec HTA à 5 ans⁸⁷. L'hyperaldostéronisme subclinique pourrait correspondre à une phase précoce de la pathogenèse de l'hyperaldostéronisme, où l'automatisation de la sécrétion d'aldostérone est encore trop modérée pour provoquer une élévation significative de la pression artérielle (peut-être en partie grâce à l'activation de mécanismes compensatoires chez les individus jeunes), mais elle est suffisante pour inhiber la production de rénine. La freination de

la rénine est donc proposée comme l'un de premier signes d'automatisation de la sécrétion RAAS-indépendante d'aldostérone. Ce phénomène semble se majorer avec l'âge^{17,88}. Avec l'âge, l'expression immunohistochimique de l'aldostérone synthétase (CYP11B2) devient discontinue et se maintient uniquement au niveau des *aldosterone producing cell-cluster* (APCC)⁸⁸. Ces amas de cellules surrénaliennes saines sont responsables d'une sécrétion d'aldostérone autonome et indépendante de l'angiotensine. Une étude sur une population de 677 patients normotendus ou avec HTA de stade 1, montre que le taux de rénine décroît avec l'âge sans modification du taux d'aldostérone, équivalente à un tableau d'HTA à rénine basse⁸⁸. Ces données sont en faveur d'unifier l'HTA à rénine basse et l'hyperaldostéronisme sous le même *spectrum continuum* d'automatisation de la sécrétion en aldostérone. Une large partie des HTA à rénine basse correspondrait donc à des formes d'hyperaldostéronisme subclinique à faible intensité⁶⁸.

Quoi qu'il en soit, que ce soit en cas d'excès franc (comme dans l'hyperaldostéronisme primaire) ou relatif de minéralocorticoïdes (dans l'hypertension artérielle avec rénine basse), il semblerait que cela stimule la sécrétion post-hypophysaire de copeptine, même en présence de l'augmentation du volume sanguin et de son effet inhibiteur sur la sécrétion de l'hormone antidiurétique (ADH). Les études animales sur les souris DOCA-salt, un modèle d'hyperaldostéronisme primaire, semblent renforcer cette hypothèse physiopathologique⁸² : une élévation de l'ADH a été observée chez ce modèle lors de l'induction de l'HTA et les souris avec diabète insipide centrale ne développent pas d'HTA liée à une surcharge minéralocorticoïde. Les mécanismes précis en sont pas élucidés, mais certains auteurs impliquent un possible rôle du système RAAS cérébrale, en raison de sa proximité anatomique avec les centres hypothalamiques de l'ADH^{81,83,84}.

Cependant, aucune corrélation n'a été retrouvée entre copeptine et aldostéronémie dans notre étude, ni dans celui de Nogueira-Silva et Al⁶¹. De même, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre copeptine et aldostéronurie. Aucune association n'a été retrouvée non plus en ce qui concerne la rénine. Dans l'étude de la Mayo Clinique de Lobo et Al.²¹, les valeurs de copeptine sont significativement plus élevées dans la population afro-américaine avec HTA à rénine basse, mais aucune association significative n'a été retrouvée entre copeptine et rénine. Cela pourrait être expliqué par la faible sensibilité des systèmes de dosage de la rénine, qui sont pris en défaut pour des valeurs de rénine < 5 mUI/L (en particulier le dosage direct de la rénine, que l'on utilise au CHU d'Amiens)⁶⁷ et par la grande variabilité de la rénine dans les différentes conditions de prélèvement.

L'action synergique du système RAAS et de la sécrétion d'ADH est bien établie en cas d'hypovolémie^{28,30}, où l'élévation des taux de rénine et d'ADH permettent une réabsorption compensatrice d'eau et solutés. Dans notre étude, nous avons exclu un patient des analyses statistiques car le dosage a été réalisé le jour d'une coloscopie: la déshydratation induite par la préparation à la coloscopie s'est traduit biologiquement par de valeurs très élevées de rénine (516 mUI/L) et de copeptine (76,2 pmol/L), sans franc passage en hypernatrémie (sodium plasmatique à 140 mmol/L). Bien que la situation soit bien caractérisée en cas d'hypovolémie, peu d'informations sont disponibles concernant le contexte d'hypervolémie relative dans les formes d'hypertension artérielle avec rénine basse. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents la légère élévation de la copeptine dans ce contexte ne sont pas encore clairement compris.

Un autre paramètre biologique avec action stimulatrice sur la sécrétion d'ADH est la natrémie, principale facteur influençant l'osmolarité plasmatique. Ce phénomène est bien connu et caractérisé^{28,34,35} et une corrélation linéaire significative entre natrémie et copeptine a été mise en évidence dans le contexte d'HTA résistante⁵⁹ et d'hyperaldostéronisme primaire⁶¹. Les auteurs observent que cette corrélation linéaire entre natrémie/osmolarité plasmatique et copeptine semble être décalée pour des valeurs plus élevées de copeptine dans l'HTA résistante et l'hyperaldostéronisme par rapport aux sujets avec hypertension essentielle et les sujets sains. De façon similaire, un décalage du *setpoint* pour de valeurs plus élevées de copeptine a été mise en évidence dans une large population de sujets afro-américains avec HTA à rénine basse²¹. Nous n'avons pas retrouvée cette corrélation dans notre étude ($p=0,86$), sûrement à cause du faible effectif.

Nogueira-Silva et Al. retrouvent également une corrélation significative entre copeptine plasmatique et osmolarité urinaire. Malgré le taux moyen de copeptine plasmatique (et donc d'ADH) plus élevé chez les sujets avec HPA, leurs urines sont moins concentrées : les auteurs proposent un décalage du *setpoint* copeptine-osmolarité urinaire pour de valeurs plus élevées de copeptine. Une hypothèse physiopathologique pourrait être celle d'une perte de sensibilité rénale à l'ADH en cas d'excès minéralocorticoïde. Cette relation n'est pas retrouvée dans l'étude de Mendes et al sur l'HTA résistante⁵⁹. Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvée de corrélation entre la copeptine plasmatiques et les paramètres urinaires. Malheureusement, nous n'avons pas pu étudier la relation entre copeptine et osmolarité plasmatique et urinaire en raison du manque de données disponibles.

Concernant le groupe HNN, nous avons retrouvé une valeur élevée de copeptine à 9,2 pmol/L. En littérature, la valeur de copeptine dans l'HTA essentielle est retrouvée plutôt au tour de 3-5 pmol/L (à 5.0 pmol/L dans le sous-groupe d'HTA essentielle traitée dans l'étude de Nogueira-Silva et Al⁶¹; à 5.4 pmol/L dans l'étude de la Mayo Clinique sur la population blanche avec HTA de stade 1 non traitée²¹; à 4,2 pmol/L dans le groupe d'HTA de stade 1 et 2 de l'étude de Bosch et Al⁴²; à 2,9 pmol/L dans l'étude de Mendes et Al dans le groupe d'HTA contrôlée après 4 semaines de trithérapie antihypertensive⁵⁹). La valeur que nous avons retrouvée s'approche plutôt aux valeurs d'HTA résistante (copeptine à 8,4 pmol/L dans le bras HTA résistante de Bosch⁴² et Al et à 5,7 pmol/L chez Mendes et Al⁵⁹). Pourtant, parmi les 7 sujets appartenant à ce groupe, une seule personne était adressée pour HTA résistante et seulement deux patients étaient traités avec ≥ 3 traitements antihypertenseurs. Le groupe HNN est un group hétérogène créé par exclusion (absence de profil d'HTA à rénine basse et absence de critères d'HAP) contenant différents types d'HTA non caractérisés qui pourraient avoir un impact sur le taux de copeptine à travers de mécanismes non pris en compte.

Concernant les forces de notre étude, il s'agit du premier étude en littérature, à notre connaissance, analysant le dosage de copeptine dans le contexte d'hyperaldostéronisme et HTA à rénine basse. L'étude est monocentrique, mené exclusivement sur des patients du CHU d'Amiens. Les dosages ont été réalisés dans des conditions de prélèvement standardisées, reproductibles et après *wash out* de tout traitement anti-hypertenseur pouvant influencer le système RAAS et la natriurèse/diurèse. Les situations connues pour majorer la copeptine de manière indépendante du statut hypertensif, ont été inclus dans les critères d'exclusion.

Concernant les limitations de notre étude, il s'agit d'un étude rétrospectif où les actuels conditions de dosage (horaire du prélèvement, position du patient lors du prélèvement, respect du repos avant le prélèvement, prise de boisson avant le prélèvement) n'ont pas pu être vérifiées. Le dosage de la copeptine n'étant pas réalisé de routine pour le diagnostic d'hyperaldostéronisme, nous avons un faible effectif de seulement 27 patients. La classification de patients en sous-groupes a été réalisée suivant les recommandations de la SFE mais, le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire étant complexe, il y aurait pu y avoir des erreurs de classification de certains sujets. Notamment, nous ne pouvons pas classer officiellement dans l'un de deux groups 4 patients, qui ont été analysés en étude de sensibilité. Le laboratoire du CHU d'Amiens utilise le dosage direct de la rénine (RD), technique moins précise que l'activité de la rénine plasmatique (ARP) pour l'estimation du taux de rénine circulante, surtout en cas de rénine basse. Le groupe HNN est un group hétérogène comprenant plusieurs sous-type d'HTA avec mécanisme physiopathologique différent. Nous n'avons pas pu analyser la relation

entre copeptine et osmolarité plasmatique/urinaire en raison du manque de données. Les mécanismes physiopathologiques de l'HTA et de la régulation de l'ADH ne sont pas encore complètement éclairée et il aurait pu y avoir de facteurs confondants qu'on n'a pas pris en compte.

La copeptine semble s'élever dans l'HTA, d'autant plus dans les cas d'HTA sévère tels que chez les sujets avec hyperaldostéronisme primaire. L'action de l'ADH semble être impliquée dans le développement de l'HTA, peut-être à travers une interaction avec le RAAS cérébrale vue la proximité anatomique, mais les preuves scientifiques à ce sujet ne sont pas concluantes. Plus d'études sont nécessaires pour établir un lien clair entre copeptine et développement de l'HTA et les maladies cardiovasculaires en général et pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques à la base de cette dérégulation hormonale.

7 CONCLUSION

La mesure de la copeptine seule ne constitue pas un indicateur fiable pour distinguer les cas d'hyperaldostéronisme primaire des cas d'hypertension artérielle avec rénine basse. Toutefois, on témoin à un élévation de la copeptine dans ces deux pathologies avec une élévation numériquement plus importante dans l'hyperaldostéronisme primaire. Cela suggère que l'hyperaldostéronisme primaire et l'HTA à rénine basse pourraient partager les même mécanismes physiopathologiques à la base de l'élévation de copeptine. Plus d'études sont nécessaires pour pouvoir établir ce lien.

8 BIBLIOGRAPHIE

1. Monticone S, Losano I, Tetti M, Buffolo F, Veglio F, Mulatero P. Diagnostic approach to low-renin hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf)*. (2018), 89(4):385-396.
2. Michel JB. Système rénine-angiotensine et remodelage vasculaire, *Renin-angiotensin system and vascular remodelling*. *Med Sci (Paris)*. (2004) 20(4):409-13.
3. Te Riet L, van Esch JH, Roks AJ, van den Meiracker AH, Danser AH. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res*. (2015) 116(6):960-75.
4. Park SH, Belcastro E, Hasan H, Matsushita K, Marchandot B, Abbas M, Toti F et al, Angiotensin II-induced upregulation of SGLT1 and 2 contributes to human microparticle-stimulated endothelial senescence and dysfunction: protective effect of gliflozins. *Cardiovasc Diabetol*. (2021) 20(1):65.
5. Shieh FK, Kotlyar E, Sam F. Aldosterone and cardiovascular remodelling: focus on myocardial failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. (2004) 5(1):3-13.
6. Seccia TM, Caroccia B, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE, Rossi GP. The Biology of Normal Zona Glomerulosa and Aldosterone-Producing Adenoma: Pathological Implications. *Endocr Rev*. (2018) 39(6):1029-1056.
7. Zennaro MC, Boulkroun S, Fernandes-Rosa FL. Pathogenesis and treatment of primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol*. (2020) 16(10):578-589.
8. Professeur Lefebvre H, service d'endocrinologie, diabétologie et maladies du métabolisme CHU de Rouen, présentation de journées nationales de DES d'endocrinologie à Paris Janvier 2022.
9. Tezuka Y, Ishii K, Zhao L, Yamazaki Y, Morimoto R, Sasano H, et AL, ACTH Stimulation Maximizes the Accuracy of Peripheral Steroid Profiling in Primary Aldosteronism Subtyping. *J Clin Endocrinol Metab*. (2021) 106(10):e3969-e3978.
10. Caroccia B, Seccia TM, Campos AG, Gioco F, Kuppusamy M, Ceolotto G, Guerzoni E, et AL, GPER-1 and estrogen receptor- β ligands modulate aldosterone synthesis. *Endocrinology*. (2014) 155(11):4296-304.
11. Lefebvre H, Duparc C, Prévost G, Zennaro MC, Bertherat J, Louiset E. Paracrine control of steroidogenesis by serotonin in adrenocortical neoplasms. *Mol Cell Endocrinol*. (2015) 408:198-204.
12. Wils J, Duparc C, Cailleux AF, Lopez AG, Guiheneuf C, Boutelet I, et AL, The neuropeptide substance P regulates aldosterone secretion in human adrenals. *Nat Commun*. (2020)11(1):2673.

13. Woodcock EA, Mcleod JK, Johnston CI. Vasopressin stimulates phosphatidylinositol turnover and aldosterone synthesis in rat adrenal glomerulosa cells: comparison with angiotensin II. *Endocrinology*. (1986) 118(6):2432-6.
14. G. Guillon, E. Grazzini, M. Andrez, C. Breton, M. Trueba, C. Serradeil-Le Gal, et AL, Vasopressin: A potent autocrine/paracrine regulator of mammal adrenal functions., *Endocrine Research*, (1998) 24:3-4, 703-710.
15. Song, Jian, Xinqun Hu, Osman Khan, Ying Tian, Joseph G. Verbalis, and Carolyn A. Ecelbarger. Increased blood pressure, aldosterone activity, and regional differences in renal ENaC protein during vasopressin escape. *Am J Physiol Renal Physiol* (2004) 287: F1076 – F1083.
16. Guillon G, Trueba M, Joubert D, Grazzini E, Chouinard L, Côté M, et al. Vasopressin stimulates steroid secretion in human adrenal glands: comparison with angiotensin-II effect. *Endocrinology*. (1995) 136(3):1285-95.
17. Nanba K, Vaidya A, Rainey WE. Aging and Adrenal Aldosterone Production. *Hypertension*. (2018) 71(2):218-223.
18. Turner RA, Pierce JG, du Vigneaud V, The purification and the amino acid content of vasopressin preparations. *J Biol Chem*. (1951) 191(1):21-8.
19. Christ-Crain M. Vasopressin and Copeptin in health and disease. *Rev Endocr Metab Disord*. (2019) 20(3):283-294.
20. Jard S. Vasopressin antagonists. *Adv Nephrol Necker Hosp*. (1987);16:1-15.
21. Lobo R, Lieske JC, Donato LJ, Hickson LJ, Hodge DO, Chapman A, et AL, Measuring copeptin, a surrogate for vasopressin in patients with hypertension - Can it identify those who are volume Responsive? *Clin Biochem*. (2023)112:48-52.
22. Os I, Kjeldsen SE, Skjøtø J, Westheim A, Lande K, Aakesson I, et AL, Increased plasma vasopressin in low renin essential hypertension. *Hypertension*. (1986) 8(6):506-13.
23. Christ-Crain M, Winzeler B, Refardt J. Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update. *J Intern Med*. (2021) 290(1):73-87.
24. Enhörning S, Wang TJ, Nilsson PM, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, et AL, Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus. *Circulation*. (2010) May 18;121(19):2102-8.
25. Verbalis JG. Whole-body volume regulation and escape from antidiuresis. *Am J Med*. (2006) 119(7 Suppl 1):S21-9.
26. Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. *Eur J Biochem*. (1972) 28(3):334-9.

27. Tomkins M, Lawless S, Martin-Grace J, Sherlock M, Thompson CJ. Diagnosis and Management of Central Diabetes Insipidus in Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* (2022) 107(10):2701-2715.
28. Robertson GL, Shelton RL, Athar S. The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Int.* (1976) 10(1):25-37.
29. Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Copeptin and its role in the diagnosis of diabetes insipidus and the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Clin Endocrinol (Oxf).* (2019) 91(1):22-32.
30. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem.* (2006) 52(1):112-9.
31. Bhandari SS, Loke I, Davies JE, Squire IB, Struck J, Ng LL. Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals. *Clin Sci (Lond).* (2009) 116(3):257-63.
32. Tenderenda-Banasiuk E, Wasilewska A, Filonowicz R, Jakubowska U, Waszkiewicz-Stojda M. Serum copeptin levels in adolescents with primary hypertension. *Pediatr Nephrol.* (2014) 29(3):423-9.
33. Bosch A, Schmid A, Ott C, Kannenkeril D, Karg MV, Ditting T, et Al, Copeptin Levels in Patients With Treatment-Resistant Hypertension Before and 6 Months After Renal Denervation. *Am J Hypertens.* (2020) 33(2):182-189.
34. Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, Struck J, Müller B, Keller U, Christ-Crain M. Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* (2007) 92(10):3973-8.
35. Balanescu S, Kopp P, Gaskill MB, Morgenthaler NG, Schindler C, Rutishauser J. Correlation of plasma copeptin and vasopressin concentrations in hypo-, iso-, and hyperosmolar States. *J Clin Endocrinol Metab.* (2011);96(4):1046-52.
36. Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, Bergmann A, Redl H, Christ-Crain M. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock.* (2007)28(2):219-26.
37. Nair NP, Lal S, Thavundayil JX, et al. Effect of normal aging on the prolactin response to graded doses of sulpiride and to arginine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (1985); 9: 633–37.

38. Merimee TJ, Rabinowitz D, Fineberg SE. Arginine initiated release of human growth hormone. Factors modifying the response in normal man. *N Engl J Med* (1969); 280: 1434–38.
39. Winzler B, Cesana-Nigro N, Refardt J, Vogt DR, Imber C, Morin B, Christ-Crain M. et AL, Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study. *Lancet*. (2019) 394(10198):587-595.
40. Urwyler SA, Schuetz P, Sailer C, Christ-Crain M. Copeptin as a stress marker prior and after a written examination--the CoEXAM study. *Stress*. (2015) 18(1):134-7.
41. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly*. (2010) 140:w13101.
42. Bosch A, Schmid A, Ott C, Kannenkeril D, Karg MV, Ditting T, Veelken R, et AL, Copeptin Levels in Patients With Treatment-Resistant Hypertension Before and 6 Months After Renal Denervation. *Am J Hypertens*. (2020) 33(2):182-189.
43. Fenske W, Störk S, Blechschmidt A, Maier SG, Morgenthaler NG, Allolio B. Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab*. (2009) 94(1):123-9.
44. Abbasi A, Corpeleijn E, Meijer E, Postmus D, Gansevoort RT, Gans RO, et AL, Sex differences in the association between plasma copeptin and incident type 2 diabetes: the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) study. *Diabetologia*. (2012) 55(7):1963-70.
45. Roussel R, El Boustany R, Bouby N, Potier L, Fumeron F, Mohammedi K, et AL, Plasma Copeptin, AVP Gene Variants, and Incidence of Type 2 Diabetes in a Cohort From the Community. *J Clin Endocrinol Metab*. (2016) 101(6):2432-9.
46. Velho G, Ragot S, El Boustany R, Saulnier PJ, Fraty M, Mohammedi K, et AL, Plasma copeptin, kidney disease, and risk for cardiovascular morbidity and mortality in two cohorts of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. (2018) 17(1):110.
47. Velho G, El Boustany R, Lefèvre G, Mohammedi K, Fumeron F, Potier L, et AL, Plasma Copeptin, Kidney Outcomes, Ischemic Heart Disease, and All-Cause Mortality in People With Long-standing Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. (2016) 39(12):2288-2295.
48. Meijer E, Bakker SJ, Halbesma N, de Jong PE, Struck J, Gansevoort RT. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with microalbuminuria in a large population cohort. *Kidney Int*. (2010) 77(1):29-36.
49. Ponte B, Pruijm M, Ackermann D, Vuistiner P, Guessous I, Ehret G, et AL, Copeptin is associated with kidney length, renal function, and prevalence of simple cysts in a population-based study. *J Am Soc Nephrol*. (2015) 26(6):1415-25.

50. Van Gastel MDA, Torres VE. Polycystic Kidney Disease and the Vasopressin Pathway. *Ann Nutr Metab.* (2017);70 Suppl 1:43-50.
51. Chang A, Kramer H. Fluid intake for kidney disease prevention: an urban myth? *Clin J Am Soc Nephrol.* (2011) 6(11):2558-60.
52. Katan M, Morgenthaler NG, Dixit KC, Rutishauser J, Brabant GE, Müller B, Christ-Crain M. Anterior and posterior pituitary function testing with simultaneous insulin tolerance test and a novel copeptin assay. *J Clin Endocrinol Metab.* (2007) 92(7):2640-3.
53. Widmer IE, Puder JJ, König C, Pargger H, Zerkowski HR, Girard J, Müller B. Cortisol response in relation to the severity of stress and illness. *J Clin Endocrinol Metab.* (2005) 90(8):4579-86.
54. Jalleh R, Torpy DJ. The Emerging Role of Copeptin. *Clin Biochem Rev.* (2021) Feb;42(1):17-25.
55. Ray P, Charpentier S, Chenevier-Gobeaux C, Reichlin T, Twerenbold R, Claessens YE, et AL. Combined copeptin and troponin to rule out myocardial infarction in patients with chest pain and a history of coronary artery disease. *Am J Emerg Med.* (2012) 30(3):440-8.
56. Lotze U, Lemm H, Heyer A, Müller K. Combined determination of highly sensitive troponin T and copeptin for early exclusion of acute myocardial infarction: first experience in an emergency department of a general hospital. *Vasc Health Risk Manag.* (2011);7:509-15.
57. Stoiser B, Mörtl D, Hülsmann M, Berger R, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Pacher R. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest.* (2006) 36(11):771-8.
58. Sahin I, Gungor B, Ozkaynak B, Uzun F, Küçük SH, Avci II, et al. Higher copeptin levels are associated with worse outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* (2017) 40(1):32-37.
59. Mendes M, Dubourg J, Blanchard A, Bergerot D, Courand PY, Forni V, et AL. Copeptin is increased in resistant hypertension. *J Hypertens.* (2016) 34(12):2458-2464.
60. Schoen T, Hohmann EM, Van Der Lely S, Aeschbacher S, Reusser A, Risch M, et AL. Plasma copeptin levels and ambulatory blood pressure characteristics in healthy adults. *J Hypertens.* (2015), 33(8):1571-9.
61. Nogueira-Silva L, Blanchard A, Curis E, Lorthioir A, Zhygalina V, Bergerot D, et AL. Deciphering the Role of Vasopressin in Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* (2015) 100(9):3297-303.
62. Gor Z, Bezen D, Turkmenoglu Y, Vurgun E, Irdem A, Dursun H. Serum copeptin as a biomarker of hypertension in children with obesity. *Pediatr Int.* (2022) 64(1):e15355.

63. Schoen T, Hohmann EM, Van Der Lely S, Aeschbacher S, Reusser A, Risch M, Risch L, Conen D. Plasma copeptin levels and ambulatory blood pressure characteristics in healthy adults. *J Hypertens.* (2015) 33(8):1571-9.
64. Marek A, Stojko R, Drosdzol-Cop A. Copeptin in Patients with Pregnancy-Induced Hypertension. *Int J Environ Res Public Health.* (2021) 18(12):6470.
65. Laragh JH. Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles. *Am J Med.* (1973) 55(3):261-74.
66. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et Al, The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* (2016) 101(5):1889-916.
67. Douillard, C., Houillier, P., Nussberger, J. & Girerd, X. Consensus SFE/SFHTA/AFCE sur l'hyperaldostéronisme primaire, groupe 2 : premières étapes diagnostiques. *Ann Endocrinol (Paris)* 77, 192–201 (2016).
68. Buffolo F, Monticone S, Pecori A, Pieroni J, Losano I, Cavaglià G, et AL, The spectrum of low-renin hypertension. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* (2020) 34(3):101399.
69. Athimulam S, Lazik N, Bancos I. Low-Renin Hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am.* (2019) 48(4):701-715.
70. Amar L, Baguet JP, Bardet S, Chaffanjon P, Chamontin B, Douillard C, Hyperaldostéronisme primaire, consensus de la SFE/SFHTA/AFCE : Introduction et manuel *Annales d'Endocrinologie*, (2016)
71. Nishimoto K, Koga M, Seki T, Oki K, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE, et AL, Immunohistochemistry of aldosterone synthase leads the way to the pathogenesis of primary aldosteronism. *Mol Cell Endocrinol.* (2017) 441:124-133.
72. Rossi GP, Seccia TM, Palumbo G, Belfiore A, Bernini G, Caridi G, et Al, Primary Aldosteronism in the Prevalence in hYpertension (PAPY) Study Investigators. Within-patient reproducibility of the aldosterone: renin ratio in primary aldosteronism. *Hypertension.* (2010) 55(1):83-9.
73. Laragh JH, Sealey JE. The plasma renin test reveals the contribution of body sodium-volume content (V) and renin-angiotensin (R) vasoconstriction to long-term blood pressure. *Am J Hypertens.* (2011) 24(11):1164-80.
74. Whelton PK, Carey RM, Wilbert S., Donald E. Casey, Karen J. Collins et Al, ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults:

Executive Summary, A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines (2017).

75. Akintunde A, Nondi J, Gogo K, Jones ESW, Rayner BL, Hackam DG, et AL, Physiological Phenotyping for Personalized Therapy of Uncontrolled Hypertension in Africa. *Am J Hypertens.* (2017) 30(9):923-930.
76. Lee YS, Lorenzo BJ, Koufis T, Reidenberg MM. Grapefruit juice and its flavonoids inhibit 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Clin Pharmacol Ther.* (1996) 59(1):62-71.
77. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A; Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* (2015) 100(8):2807-31.
78. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* (2005) Jun 18-24;365(9477):2125-36.
79. Geller DS, Farhi A, Pinkerton N, Fradley M, Moritw M, Spitzer A, Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science* (2000), vol 289: 119-122.
80. Irony I, Biglieri EG, Perloff D, Rubinoff H. Pathophysiology of deoxycorticosterone-secreting adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* (1987) 65(5):836-40.
81. Basting T, Lazartigues E. DOCA-Salt Hypertension: an Update. *Curr Hypertens Rep.* (2017) 19(4):32.
82. Share L, Crofton JT. Contribution of vasopressin to hypertension. *Hypertension.* (1982) 4(5 Pt 2):III85-92.
83. Nakagawa P, Sigmund CD. How Is the Brain Renin-Angiotensin System Regulated? *Hypertension.* (2017) 70(1):10-18).
84. Xue B, Zhang Z, Roncari CF, Guo F, Johnson AK. Aldosterone acting through the central nervous system sensitizes angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension.* (2012) 60(4):1023-30.
85. Markou A, Pappa T, Kaltsas G, Gouli A, Mitsakis K, Tsounas P, et AL, Evidence of primary aldosteronism in a predominantly female cohort of normotensive individuals: a very high odds ratio for progression into arterial hypertension. *J Clin Endocrinol Metab.* (2013) 98(4):1409-16.
86. Baudrand R, Guarda FJ, Fardella C, Hundemer G, Brown J, Williams G, Vaidya A. Continuum of Renin-Independent Aldosteronism in Normotension. *Hypertension.* (2017) 69(5):950-956.

87. Brown JM, Robinson-Cohen C, Luque-Fernandez MA, Allison MA, Baudrand R, Ix JH, Kestenbaum B, et AL, The Spectrum of Subclinical Primary Aldosteronism and Incident Hypertension: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* (2017) 167(9):630-641.
88. Nanba K, Vaidya A, Williams GH, Zheng I, Else T, Rainey WE. Age-Related Autonomous Aldosteronism. *Circulation.* (2017) 136(4):347-355.

Rôle de la copeptine dans le diagnostic différentiel d'hyperaldostéronisme primaire et d'hypertension à rénine basse : étude pilote

Introduction : L'hyperaldostéronisme primaire (HAP) est une pathologie fréquente avec un impact important sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. Le diagnostic d'HAP est complexe et basé sur le rapport aldostérone sur rénine (RAR), qui peut être faussement élevé en cas d'hypertension à rénine basse (HRB). Le dosage de la copeptine, peptide sécrété de manière équimolaire à l'ADH et donc reflet du statut hydroélectrique corporel, pourrait être outil pour le diagnostic différentiel d'HAP et d'HRB.

Méthode : Étude rétrospective menée au CHU d'Amiens concernant 27 patients explorés pour dépistage d'hyperaldostéronisme selon les recommandations SFE et pour lesquels un dosage de la copeptine avait été réalisé. Les patients ont été divisés en 3 sous-groupes selon le profil hormonal: hypertension à rénine basse (HRB), hyperaldostéronisme primaire (HAP) et autre (HNN).

Résultats : Absence de différence statistiquement significative du taux de copeptine entre le groupe HRB et HAP (HRB à 5,5 pmol/L, HAP à 9,4 pmol/l, $p=0,26$). Corrélation significative entre copeptine et DFG ($p=0,04$), créatininémie ($p=0,04$) et PA moyenne ($p=0,02$). Absence de corrélation significative avec aldostéronémie, réninémie, aldostéronurie et natrémie.

Conclusion : Une élévation de la copeptine plasmatique est mise en évidence dans l'HRB et dans l'HAP, mais elle est environ 2 fois plus importante dans l'HAP. Toutefois, il existe un important chevauchement de valeurs entre les deux groupes. Le dosage de la copeptine à lui seul n'est pas un bon outil pour différencier les formes d'HAP et d'HRB.

Mots clés : copeptine, ADH, hypertension à rénine basse, hyperaldostéronisme primaire, hypertension.

The Role of Copeptin in the Differential Diagnosis of Primary Hyperaldosteronism and Low Renin Hypertension: A Pilot Study

Introduction: Primary aldosteronism (HAP) is a common condition with a significant impact on cardiovascular mortality. The diagnosis of HAP is complex and relies on the aldosterone-to-renin ratio (RAR), which can be falsely elevated in cases of low-renin hypertension. Copeptin, a peptide secreted equimolarly with ADH and reflective of the body's hydroelectrolytic status, could be a tool for the differential diagnosis of HAP and HRB.

Methods: A retrospective study conducted at CHU d'Amiens involving 27 patients who met the criteria for primary hyperaldosteronism screening according to the recommendations of the SFE and had undergone copeptin testing. Patients were divided into three subgroups based on renin-aldosterone hormonal profiles: low-renin hypertension (HRB), primary hyperaldosteronism (HAP), and other (HNN).

Results: No statistically significant difference in copeptin levels was found between the HRB and HAP groups (HRB at 5.5 pmol/L, HAP at 9.4 pmol/L, $p=0.26$). A significant correlation was found between copeptin and estimated glomerular filtration rate (eGFR) ($p=0.04$), creatinine levels ($p=0.04$), and mean blood pressure on the day of sampling ($p=0.02$). No significant correlations were observed with aldosterone, renin, aldosterone excretion, and serum sodium levels.

Conclusion: An elevation in plasma copeptin levels is observed in both HRB and HAP, but it is approximately 2 times higher in HAP. However, there is a substantial overlap in values between the two groups. Copeptin measurement on its own is not a reliable tool for differentiating between HAP and HRB forms.

Keywords: copeptin, ADH, low-renin hypertension, primary hyperaldosteronism, hypertension.