

10

Item 130 – Hypertension artérielle de l'adulte

I. HYPERTENSION ET BILAN MINIMAL	IV. HTA ENDOCRINES IATROGENES
II. POLITIQUE DE DEPISTAGE D'UNE HTA SECONDAIRE	V. PHEOCHROMOCYTOMES ET PARAGAN GLIOMES FONCTIONNELS
III. HYPERMINERALOCORTICISMES PRIMAIRES	VI. SYNDROME DE CUSHING
	VII. CAUSES RARES D'HTA ENDOCRINE

Objectifs pédagogiques

- ▶ Expliquer l'épidémiologie, les principales causes et l'histoire naturelle de l'hypertension artérielle de l'adulte.
- ▶ Réaliser le bilan initial d'une hypertension artérielle de l'adulte.
- ▶ Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.
- ▶ Décrire les principes de la prise en charge au long cours.

I. HYPERTENSION ET BILAN MINIMAL

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

Le bilan de l'HTA vise à vérifier sa permanence, condition *sine qua non* de la décision de traiter, à préciser par l'interrogatoire et l'examen de la situation vasculaire (prévention primaire ou secondaire), à reconnaître une hypertrophie ventriculaire gauche ou d'autres anomalies de l'ECG, et à dépister des éléments d'orientation vers une HTA secondaire. Les examens paracliniques minimaux recommandés sont indiqués dans le tableau 10.I ; il s'agit de tests recommandés par l'HAS qui doivent être réalisés avant la prescription d'un traitement antihypertenseur.

Tableau 10.I. Bilan initial de l'HTA

Tests et procédures	Commentaires
Mesure à jeun de potassium (K ⁺)	Si possible sans garrot pour éviter une hémolyse et ne pas méconnaître une hypokaliémie
Mesure à jeun de créatinine	Le débit de filtration glomérulaire est estimé par les formules de Cockcroft ou MDRD (<i>Modification of the diet in renal disease</i>)

Tests et procédures	Commentaires
Mesure à jeun de glucose	
Mesure à jeun de Ct, HDLc et TG	Le LDLc est calculé à partir de ces fractions lipidiques
Recherche par bandelette réactive d'hématurie et de protéinurie	À quantifier sur 24 h si le test est positif
Électrocardiogramme (12 dérivations)	
Ct: cholestérol total.	

II. POLITIQUE DE DEPISTAGE D'UNE HTA SECONDAIRE

A. Objectifs et enquêtes

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

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

1. Enquête initiale

L'enquête initiale, recommandée avant de traiter tout nouveau cas d'HTA, recherche les signes d'appel en faveur des principales causes d'HTA et comporte un interrogatoire, un examen et un bilan.

L'interrogatoire porte sur les antécédents familiaux d'HTA (leur présence est en faveur d'une HTA essentielle) et l'ancienneté de l'HTA (une HTA secondaire est d'autant moins réversible qu'elle est plus ancienne) ; il recherche également des antécédents uronéphrologiques ou l'exposition à un produit presseur, et des troubles vasomoteurs paroxystiques. Il s'attache aussi à rechercher des signes orientant vers une endocrinopathie (syndrome de Cushing, acromégalie).

L'examen recherche un souffle para-ombilical, un rein ou une masse abdominale palpable, des signes cutanés et musculaires ou une répartition faciotronculaire des graisses orientant vers un hypercortisolisme ou un syndrome dysmorphique évocateur d'acromégalie (*cf.* chapitre 12 : « Adénome hypo-physaire »).

Un bilan biologique systématique (kaliémie, créatininémie, examen des urines par bandelette réactive, *cf.* tableau 10.I) recherche une hypokaliémie ou une anomalie rénale.

S'il y a des signes d'appel suggérant une HTA secondaire, un complément d'enquête est orienté par ces signes :

- quantification de la protéinurie ou de l'hématurie éventuelle ;
- imagerie non invasive si l'on perçoit un rein ou une masse palpable, ou un souffle para-ombilical ;
- exploration hormonale en cas d'hypokaliémie, de troubles vasomoteurs paroxystiques ou d'arguments cliniques pour un syndrome de Cushing ou une acromégalie.

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

Si l'HTA résiste au traitement (PA \geq 140/90 mmHg malgré trois antihypertenseurs dont un diurétique), l'enquête recherche toutes les causes d'HTA, même en l'absence de signe d'appel :

- produit presseur ;
- sténose de l'artère rénale ;
- hyperaldostéronisme primaire (HAP) ;
- phéochromocytome (PH).

Cette reprise d'enquête est plus complexe que l'enquête initiale car elle est réalisée dans un contexte thérapeutique qui interfère avec les explorations.

B. HTA secondaires et HTA curables

Les HTA secondaires ont une cause déterminée mais ne sont pas nécessairement curables. Les plus fréquentes sont en effet des néphropathies irréversibles, telles que les glomérulopathies, les polykystoses et autres néphropathies avec insuffisance rénale.

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

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

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

C. Principales causes d'HTA curables

Les HTA curables sont les HTA iatrogènes, les HTA associées aux sténoses de l'artère rénale (non décrites ici) ou à des anomalies surrénales. Les autres causes curables sont exceptionnelles. Le tableau 10.II indique la hiérarchie des causes curables d'HTA endocrines.

Tableau 10.II. Hiérarchie des fréquences des causes curables d'HTA endocrines

Type	Sous-types
Hyperminéralocorticismes primaires	Hyperaldostéronisme primaire par hyperplasie idiopathique ou adénome de Conn Hyperminéralocorticismes familiaux Tumeurs à DOC

Type	Sous-types
HTA endocrines hormonales	Contraception estroprogestative Corticostéroïdes Réglisse
Tumeurs sécrétant des catécholamines	Phéochromocytomes Paragangliomes
Syndromes de Cushing	ACTH-dépendant ou ACTH-indépendant
Hyperréninisme primaire	

Fig. 10.1. Prévalence de l'HTA et endocrinopathies.

La figure 10.1 indique la prévalence de l'HTA dans diverses endocrinopathies.

III. HYPERMINERALOCORTICISMES PRIMAIRES (HAP)

A. Pathogénie et définition

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

Les hyperminéralocorticismes primaires sont définis par la triade HTA, hypokaliémie et rénine basse. Leur très grande majorité sont des HAP. L'adénome de Conn est la forme généralement curable d'HAP. C'est une tumeur bénigne ne dépassant pas 20 mm de diamètre et sécrétant exclusivement de l'aldostérone.

B. Présentation, prévalence et principaux types

Le dépistage de l'HAP lors du bilan initial repose sur la mesure de la kaliémie, recommandée chez tous les hypertendus (*cf.* tableau 10.I). Si la kaliémie à jeun et sans garrot est $< 3,7$ mmol/L, il faut écarter une cause digestive (diarrhée, vomissements) où la kaliurèse serait basse (< 40 mmol/j), ou une hypokaliémie iatrogène (prise de réglisse, d'alcalins, de diurétiques, de laxatifs) avant de commencer l'enquête hormonale.

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

On a rapporté récemment une augmentation de la prévalence des cas diagnostiqués d'HAP, liée à l'usage de tests plus sensibles de dépistage. Elle est associée à une réduction de la proportion d'adénomes de Conn (figure 10.2).

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

Les autres hyperminéralocorticismes sont l'intoxication par la réglisse (*cf. infra* et tableau 10.II), des cas très rares de tumeurs sécrétant de la DOC, et les hyperminéralocorticismes familiaux.

Fig. 10.2. Évolution de la fréquence des HAP et adénomes produisant de l'aldostérone.

C. Conditions de l'exploration

Le diagnostic d'HAP repose sur la mesure couplée de l'aldostérone et de la rénine. Or, ces hormones sont influencées par leur cycle nycthéral, par les apports en électrolytes, la position et, le cas échéant, par les traitements antihypertenseurs en cours. Les mesures sont réalisées entre 8 et 10 heures, dans des conditions standardisées concernant : la position, les apports en sodium et les apports en potassium.

1. Position

Typiquement, les conditions de position sont les suivantes : après une heure en position couchée et/ou une heure en position debout.

2. Apports en sodium

On vérifie que la natriurèse se situe dans la fourchette où ont été établies les valeurs de référence de rénine et d'aldostérone (habituellement 75 à 150 mmol/j). Il y a un échappement sodé dans l'HAP, qui empêche la

présence d'œdème dans cette affection. La natriurèse reflète les apports sodés, de même que la kaliurèse reflète les apports potassiques. La consommation de sodium étant habituellement supérieure à celle du potassium, il n'y a pas d'inversion du rapport Na/K.

3. Apports en potassium

On vérifie que la kaliurèse n'est pas basse (< 40 mmol/j) pour écarter une perte digestive de potassium. En cas d'hypokaliémie, on donne une substitution potassique (comprimés de chlorure de potassium) pour éviter une hyperexcitabilité cardiaque et faciliter le diagnostic. En effet, une hypokaliémie importante peut inhiber partiellement la sécrétion d'aldostérone et rendre le tableau biologique moins parlant.

Les mesures sont faites en principe sans traitement, mais l'HAP entraîne souvent une HTA sévère qui ne permet pas un sevrage thérapeutique. Il faut alors arrêter au moins pendant 6 semaines la spironolactone et pendant 15 jours les diurétiques, bêtabloquants ou antagonistes du système rénine-angiotensine, le traitement faisant appel si nécessaire aux antihypertenseurs centraux, aux alphabloquants ou aux antagonistes des canaux calciques.

D. Diagnostic positif de l'HAP

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

Les seuils diagnostiques devraient être déterminés pour chaque laboratoire du fait de la diversité des méthodes de mesure de la rénine et

de l'aldostérone. L'unité d'HTA de l'hôpital européen Georges-Pompidou utilise les critères suivants (figure 10.3) :

- un RAR (aldostérone sur rénine active) > 64 pmol/mU, à deux reprises en position assise, en prenant comme valeur minimale de rénine 5 mU/L ;
- et une augmentation en valeur absolue de l'aldostérone :
 - aldostérone plasmatique > 555 pmol/L (200 pg/mL),
 - ou aldostérone urinaire hydrolysable à pH₁ > 63 nmol/j (23 µg/j).

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

Fig. 10.3. Algorithme d'exploration des hyperminéralocorticismes primaires.

SRA : système rénine-angiotensine ; ClK : chlorure de potassium ; β- : bêtabloquants ; minéraloC : minéralocorticisme.

AME : syndrome d'excès apparent en minéralocorticoïdes (exemple : réglisse).

E. Tests dynamiques

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

1. Tests de stimulation

Les tests de stimulation par l'orthostatisme prolongé (4 heures de marche) ou par le furosémide intraveineux recherchent en principe un défaut de stimulation, s'il s'agit d'un adénome de Conn, alors que la stimulation serait physiologique en cas d'hyperplasie idiopathique.

2. Tests de freination

Les tests de freination par la charge en sel, par voie orale ou intraveineuse, ou par l'administration de captopril ou d'un minéralocorticoïde exogène,

recherchent au contraire une freination de la sécrétion d'aldostérone dans l'hyperplasie idiopathique, absente en principe dans l'adénome de Conn. En fait, il existe des adénomes de Conn « répondeurs » ou « non répondeurs » à la rénine (c'est-à-dire gardant ou non une dépendance au système rénine-angiotensine) et le bénéfice tensionnel de la chirurgie est similaire dans ces deux formes.

F. Imagerie

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

G. Preuve d'une sécrétion unilatérale d'aldostérone

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

rapport aldostérone sur cortisol 5 fois plus élevé du côté suspect que du côté sain.

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

H. Décision thérapeutique

Si l'adénome de Conn est confirmé, on propose au patient la chirurgie cœlioscopique en précisant qu'il s'agit d'une tumeur bénigne autorisant l'abstention chirurgicale et que l'HTA n'est pas toujours complètement réversible. La chirurgie guérit l'HTA dans un tiers des cas et en améliore le contrôle dans un autre tiers. La correction d'une éventuelle hypokaliémie, lorsque la chirurgie corrige l'HAP, est en revanche plus constante.

Les paramètres associés à un bon résultat tensionnel sont :

- l'âge (moins de 50-55 ans) ;
- la durée de l'HTA (5 ans ou moins) ;
- une bonne réponse à la spironolactone en monothérapie (mais ce test thérapeutique n'est guère applicable aux HTA sévères ou résistantes) ;
- et la mise en évidence d'une hypersécrétion latéralisée d'aldostérone.

Les autres cas d'HAP, principalement les hyperplasies idiopathiques, relèvent d'un traitement médicamenteux continu. Ce traitement a deux objectifs :

- contrôler l'hypokaliémie si elle est présente, ce qui relève de diurétiques économiseurs de potassium (spironolactone, éplérénone, amiloride) ;
- contrôler la PA, ce qui requiert souvent l'association de plusieurs antihypertenseurs.

En cas d'HTA résistante, le mécanisme est volume-dépendant et peut justifier la combinaison de diurétiques thiazidiques et économiseurs de potassium à fortes doses.

I. Hyperminéralocorticismes familiaux

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

- à l'aldostérone :
 - dans l'HAP familial de type 1, sensible à la dexaméthasone, dont le diagnostic repose sur la recherche du gène chimérique caractéristique de cette affection,
 - et dans l'HAP familial de type 2, dont la génomique est actuellement inconnue ;
- à la DOC, dans le cadre de blocs enzymatiques en 11- α et 17- α -hydroxylases ; ces blocs décrits chez l'enfant sont très rares ;
- au cortisol dans le syndrome d'excès apparent minéralocorticoïde (AME). Le cortisol est présent dans le sang à des concentrations 100 à 1 000 fois supérieures à celles de l'aldostérone. Normalement, la 11- β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 convertit le cortisol en cortisone au voisinage du récepteur minéralocorticoïde, et la cortisone ne se lie pas au récepteur (*cf. infra*). Une mutation inactivant le gène de cette enzyme permet au cortisol de stimuler le récepteur minéralocorticoïde.

Dans ces deux derniers cas d'hyperminéralocorticisme sans HAP, la rénine et l'aldostérone sont toutes deux effondrées (*cf. figure 10.3*).

IV. HTA ENDOCRINES IATROGENES

Certaines substances ont un effet presseur direct, d'autres réduisent l'efficacité des antihypertenseurs et peuvent induire une résistance au

traitement. Leur recherche doit être systématique. Le diagnostic et le traitement d'une HTA iatrogène reposent sur l'arrêt de l'exposition à l'agent presseur quand il est possible. Le facteur le plus fréquemment en cause est l'alcool. Sont décrits ici les stéroïdes et les produits mimétiques ou apparentés.

A. Contraception estroprogestative

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

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

B. Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes induisent une élévation de la PA par :

- la stimulation du récepteur minéralocorticoïde ;
- la potentialisation des effets des catécholamines ;
- l'inhibition de la fonction endothéliale.

Ils peuvent provoquer une HTA à tendance hypokaliémique. La mesure de la PA fait partie du suivi systématique des patients traités par ces agents.

C. Réglisse

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

V. PHEOCHROMOCYTOMES ET PARAGANGLIOMES FONCTIONNELS

A. Pathogénie et définition

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

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

B. Présentation et prévalence

L'expression la plus fréquente de ces tumeurs est l'HTA, particulière par sa variabilité, la tendance à l'hypotension orthostatique et l'association d'une hyperglycémie. Le PH est spontanément mortel du fait de poussées

hypertensives, de troubles du rythme et de l'évolution de la tumeur : 1 cas sur 10 est malin d'emblée et 2 cas bénins sur 10 récidivent dans les 10 ans. Le dépistage s'adresse aux hypertendus qui rapportent des céphalées, des sueurs et des palpitations et à ceux dont l'HTA est paroxystique ou associée à un diabète sans surpoids. Il s'adresse également aux patients ayant un syndrome familial prédisposant au PH :

- la neurofibromatose de type 1 (NF1) ;
- la maladie de von Hippel-Lindau (VHL) ;
- la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2) (mutation du gène *RET*) ;
- les syndromes PH-paragangliomes familiaux, de connaissance récente (mutations des gènes *SDHB*, *SDHD*, *TMEM 127*).

L'une de ces quatre maladies est présente dans 30 % de l'ensemble des PH, et dans 15 % environ des cas de PH apparemment sporadiques. Enfin, la recherche d'un PH fait partie de l'enquête étiologique des « incidentalomes » (tumeurs surrenales de découverte fortuite). C'est une cause rare d'HTA (de l'ordre de 1 sur 1 000 hypertendus).

C. Diagnostic positif

Il repose sur la mesure des métanéphrines plasmatiques ou urinaires (métabolites des catécholamines, également appelés dérivés méthoxydés) (figure 10.4). On peut utiliser le rapport métanéphrines urinaires totales sur créatinine avec un seuil diagnostique de 0,354 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$. Les catécholamines (adrénaline, noradrénaline) sont produites de façon intermittente par le PH, et le stress les élève de façon non spécifique, si bien que la mesure des catécholamines a une médiocre valeur diagnostique. Elle a, en revanche, une valeur pronostique : une faible proportion d'adrénaline, témoin d'une faible maturité sécrétoire, est associée à un haut risque de récurrence.

Fig. 10.4. Algorithme pour l'exploration et la surveillance des PH et paragangliomes.

HPLC : chromatographie liquide à haute pression ; SDH : succinate déshydrogénase ; PET : tomographie

par émission de positons ; postop. : postopératoire.

D. Imagerie

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

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

L'imagerie anatomique est systématiquement complétée par une scintigraphie utilisant un traceur spécifique, la MIBG, pour détecter des tumeurs ectopiques ou multiples ainsi que des métastases (*cf.* figure 10.4). Les paragangliomes non fonctionnels ne fixent habituellement pas ce traceur (voir aussi item 5).

E. Enquête génétique

Même en l'absence d'antécédent familial, il faut dépister une maladie génétique associée :

- recherche de taches « café au lait » ou de neurofibromes (NF1) ;
- examen ophtalmologique à la recherche de nodules de Lisch (NF1) ou d'hémangioblastomes (VHL).

Le diagnostic de NF1 reste fondé sur la clinique car le phénotype de cette maladie est caractéristique chez l'adulte.

On recommande désormais un dépistage des autres maladies par un test génétique :

- recherche de mutation des gènes *RET* ou *VHL* pour détecter une NEM2 ou un VHL ;
- test des gènes *SDHB*, *SDHD* et *TMEM 127* pour détecter les phéochromocytomes ou les paragangliomes familiaux.

Ce dépistage a une portée diagnostique pour le patient et sa famille, importe à la sécurité opératoire (présence possible d'hémangioblastomes cérébelleux dans le VHL), et a une valeur pronostique : les récurrences sont 16 fois plus fréquentes dans les cas familiaux que dans les cas sporadiques.

F. Traitement et surveillance postopératoire

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

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

VI. SYNDROME DE CUSHING (voir aussi chapitre 12)

Le terme de syndrome de Cushing regroupe toutes les situations conduisant à une hypersécrétion de cortisol (hypercortisolisme ou hypercorticisme) endogène. Le syndrome de Cushing est rarement révélé par une HTA, bien qu'elle y soit en majorité présente. En fait, elle apparaît dans les formes classiques d'hypercorticisme secondaire dans le contexte de la dysmorphie et des troubles métaboliques, gonadiques et ostéomusculaires de ce syndrome.

A. Manifestations cliniques

Le syndrome de Cushing sera donc recherché dans l'exploration d'une HTA lorsque les données cliniques apportent des arguments supplémentaires pour ce diagnostic. Les principales manifestations cliniques sont résumées sur le tableau 10.III. L'existence d'une prise de poids et d'une répartition faciotronculaire de la masse grasse, d'une érythrose faciale et de signes d'hypercatabolisme cutané, osseux ou musculaire (vergetures larges et pourpres, ostéoporose, amyotrophie, etc.) sont évocateurs. Les troubles des règles sont fréquents ainsi que l'hypogonadisme. Les troubles thymiques et l'asthénie peuvent aussi être présents. Les troubles de la tolérance glucidique et le diabète sont associés à l'hypercorticisme. L'hypokaliémie par fuite urinaire du potassium peut aussi être secondaire à l'hypersecrétion de cortisol, indépendamment d'un hyperaldostérionisme. Il est donc finalement fréquent de se trouver devant un sujet diabétique et hypertendu avec des arguments souvent peu spécifiques mais malgré tout évocateurs d'hypercorticisme (érythrose faciale, prise de poids avec tendance à une répartition faciotronculaire de la masse grasse, etc.).

Tableau 10.III. Manifestations cliniques du syndrome de Cushing

Prévalence des principales caractéristiques cliniques de 211 patients explorés pour suspicion de syndrome de Cushing, pour qui le diagnostic fut finalement confirmé ou non			
	Syndrome confirmé	Syndrome non confirmé	p*
Acné	0,52	0,24	< 0,05
Ecchymoses	0,53	0,06	< 0,05
Faiblesse	0,65	0,07	< 0,05
musculaire	0,50	0,29	< 0,05
Hirsutisme	0,38	0,17	< 0,05
Œdèmes	0,64	0,03	< 0,05
Ostéoporose	0,39	0,17	< 0,05
PA diastolique >105	0,46	0,22	< 0,05

mmHg			
Vergetures pourpres			
Intolérance au glucose	0,88	0,77	NS
Troubles des règles	0,72	0,51	NS
* p: probabilité; NS: non significatif.			

B. Étiologies du syndrome de Cushing

L'hypercorticisme peut être d'origine primitivement surrénale (syndrome de Cushing ACTH-indépendant), ou secondaire à une hypersécrétion chronique d'ACTH (syndrome de Cushing ACTH-dépendant).

La cause la plus fréquente est la maladie de Cushing, qui correspond à une hypersécrétion d'ACTH d'origine hypophysaire, le plus souvent par un microadénome corticotrope (*cf.* chapitre 12 : « Adénome hypophysaire »). La maladie de Cushing représente la cause de plus des deux tiers des syndromes de Cushing ; elle est plus fréquente chez la femme (sex-ratio de 2,8).

La sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur non hypophysaire est plus rare (7 à 15 % des cas de syndrome de Cushing). Il peut s'agir de tumeurs neuroendocrines différenciées bronchiques (carcinoïdes, parfois difficiles à localiser du fait de leur petite taille), de cancers pulmonaires à petites cellules, de tumeurs du pancréas endocrine, de tumeurs thymiques, de phéochromocytomes, de cancers médullaires de la thyroïde, etc. Les tumeurs corticosurrénales représentent 20 à 25 % des syndromes de Cushing et peuvent être bénignes (adénomes) ou malignes (corticosurrénales). L'adénome sécrétant de la surrénale est responsable en règle générale de l'hypersécrétion d'un type unique de stéroïde :

- soit l'aldostérone (adénome de Conn entraînant l'HAP décrit plus haut) ;
- soit le cortisol (adénome responsable d'un syndrome de Cushing ACTH-indépendant).

Le corticosurrénaome est souvent plurisécrétant : cortisol, androgènes et minéralocorticoïdes et/ou précurseurs des stéroïdes. La présentation clinique du syndrome de Cushing pourra être influencée par l'étiologie et le type de sécrétion.

C. Explorations hormonales du diagnostic positif

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

1. Explorations de base

Elles reposent sur la mesure de la cortisolémie, de la cortisolurie et, dans certains cas, du cortisol salivaire.

a. Cortisolémie

La cortisolémie évalue la concentration plasmatique du cortisol total, c'est-à-dire la fraction libre et la fraction liée (principalement à la CBG). Le sujet normal présente un rythme nyctéméral bien connu de la cortisolémie, qui est maximale le matin vers 8 h, et minimale entre minuit et 4 h du matin. La caractéristique de l'hypercortisolisme est plus une abolition de ce rythme qu'une élévation absolue de la cortisolémie. L'étude de la cortisolémie est donc surtout utile dans le cadre de prélèvements nocturnes (vers minuit), difficilement réalisables en ambulatoire.

b. Cortisol salivaire

Le cortisol salivaire a en revanche, dans cette situation, l'avantage d'être facilement réalisable à domicile et d'offrir une grande sensibilité diagnostique. Le cortisol salivaire est un indicateur du cortisol libre plasmatique et son résultat est donc indépendant des taux de CBG. Il est utile dans le cas d'une élévation des taux de CBG (par exemple sous estroprogestatifs), où la cortisolémie serait élevée, même en l'absence d'augmentation du cortisol libre. Cet examen n'est pas encore remboursé par la Sécurité sociale et n'est réalisé que dans certains centres.

c. Cortisolurie

La mesure de la cortisolurie sur 24 h est l'intégration des taux de cortisol libre circulant. Sous réserve d'un recueil urinaire sur 24 h correct (à bien expliquer au patient, et à vérifier par la mesure simultanée de la créatininurie), la cortisolurie a une grande sensibilité (94 à 100 %) pour le diagnostic d'hypercortisolisme. Même si les études sont en faveur d'une bonne spécificité, il faut se méfier des élévations modestes de la cortisolurie qui peuvent s'observer dans le cadre du pseudo-syndrome de Cushing, ou lors d'un recueil incorrect des urines. À l'inverse, le diagnostic de syndrome de Cushing est en général certain lorsque la cortisolurie sur 24 h est régulièrement supérieure à trois fois la limite de la normale.

2. Explorations dynamiques

Le principe des différents tests de freinage à la dexaméthasone (DXM) est fondé sur le rétrocontrôle négatif, exercé physiologiquement par le cortisol sur l'axe corticotrope au niveau hypothalamo-hypophysaire. Deux tests de freinage sont classiquement utilisables pour le diagnostic positif d'hypercortisolisme :

- le **freinage minute** (+++), soit 1 mg de dexaméthasone à minuit et prélèvement de la cortisolémie à 8 h le matin ;
- le freinage faible mis au point par Liddle (il y a plus de 40 ans), soit 2 mg de DXM par jour pendant 48 heures, et recueil de la cortisolurie sur 24 h le deuxième jour.

Le test de **freinage minute** (+++) a l'avantage de la simplicité et peut se réaliser en première intention en ambulatoire. Il manque cependant de spécificité et peut donner un faux positif chez les patients présentant une augmentation de la CBG (par exemple sous estrogènes), ou traités par inducteurs enzymatiques, qui augmentent le catabolisme de la DXM. Suivant les laboratoires et les centres, le seuil de 18 à 40 ng/mL est utilisé pour son interprétation (un sujet sans hypercorticisme présente après freinage une cortisolémie inférieure à ce seuil).

Le test de freinage faible est plus lourd à réaliser mais a l'avantage d'être fondé sur la mesure du cortisol libre. Il aurait ainsi une plus grande spécificité, ce qui contribue classiquement à le considérer comme un test de confirmation d'un freinage minute anormal, c'est-à-dire négatif.

D. Explorations du diagnostic étiologique

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

1. ACTH-indépendant

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

2. ACTH-dépendant

Le syndrome de Cushing ACTH-dépendant nécessite de recourir à des explorations biologiques plus spécialisées : principalement un test fort à la DXM, un test à la CRH et éventuellement un test à l'arginine-vasopressine (Minirin[®]). En fonction des situations, les examens d'imagerie seront centrés sur l'hypophyse (IRM) ou à la recherche d'une tumeur ectopique (TDM thoracique et/ou abdominal le plus souvent, dans un premier temps). Les cas difficiles (explorations biologiques discordantes, imagerie peu ou non significative) seront explorés par dosage d'ACTH lors d'un cathétérisme des sinus pétreux en centre spécialisé (voir chapitre 12).

VII. CAUSES RARES D'HTA ENDOCRINE

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

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

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

Points clés

- Le dépistage d'une HTA secondaire doit être systématique devant toute hypertension pour ne pas méconnaître une HTA secondaire, potentiellement curable.
- L'enquête initiale (interrogatoire, examen clinique, dosage de la kaliémie) est systématiquement reprise en cas de résistance thérapeutique (PA \geq 140/90 mmHg malgré trois antihypertenseurs dont un diurétique).
- On estime que pour 100 HTA, 5 à 10 sont secondaires, dont 2 ou 3 potentiellement curables.
- Les HTA curables sont les HTA iatrogènes, les HTA associées aux sténoses de l'artère rénale et les HTA endocrines, principalement liées à des anomalies surrénaliennes.
- Les causes surrénaliennes d'HTA sont les hyperaldostéronismes primaires, les phéochromocytomes-paragangliomes et les syndromes de Cushing.
- Le diagnostic de l'hyperaldostéronisme primaire, caractérisé par l'association HTA/hypokaliémie, repose sur le dosage couplé de rénine et d'aldostérone, réalisé dans des conditions standardisées et objectivant une concentration élevée d'aldostérone, basse de rénine et une augmentation du rapport aldostérone/rénine.
- La tomodensitométrie abdominale peut montrer un adénome de Conn (tumeur bénigne sécrétant de l'aldostérone) ou suggérer une hyperplasie bilatérale idiopathique.
- La chirurgie par voie cœlioscopique est généralement proposée en cas d'adénome de Conn mais la guérison de l'HTA est inconstante. En cas d'hyperplasie, on a recours à un traitement médical, notamment par les anti-aldostérones.
- Les phéochromocytomes et les paragangliomes peuvent se manifester par une HTA paroxystique ou permanente; 30% d'entre eux s'intègrent dans un syndrome de prédisposition génétique dont la recherche doit être systématique.

- Le diagnostic positif repose sur les dosages de métanéphrines plasmatiques ou urinaires; le diagnostic de localisation fait appel au scanner abdominal et à la scintigraphie à la MIBG-I123.
- Le traitement est chirurgical, effectué par une équipe expérimentée, après préparation adaptée.
- L'HTA est présente dans la majorité des syndromes de Cushing mais en constitue rarement le mode de révélation.
- Le syndrome de Cushing sera recherché dans l'exploration d'une HTA lorsque les données cliniques apportent des arguments pour ce diagnostic (prise de poids, répartition faciotronculaire de la masse grasse, érythrose faciale, signes d'hypercatabolisme cutané, osseux ou musculaire).