

# Retour du congrès SFE 2024

## Tout ce que vous vouliez savoir sur l'hyperaldostéronisme primaire

### Génétique de l'hyperaldostéronisme primaire : de la maladie rare à la maladie fréquente (Dr ZENNARO)

Pour commencer, on évoque une nouvelle définition plus nuancée de l'HAP comme une production d'aldostérone inappropriée, autonome par rapport au système rénine-angiotensine et non supprimable par charge sodée.

Selon les séries on retrouve jusqu'à 27 % d'HTA secondaire dans le service dont 11 % d'HAP sur une série de l'HEGP (M. Azizi, L. Amar), voire cela concernerait 5 à 6 % des patients hypertendus en soins primaires.

Il s'agit également d'une pathologie dont le diagnostic est complexe puisque < 2 % de patients à risque qui sont dépistés et < 1 % sont diagnostiqués permettant la mise en place d'un traitement approprié.

Depuis l'apparition de la génétique à haut débit, on a pu identifier des formes familiales notamment, la découverte d'HAP à des phases spécifiques de la vie comme pendant la puberté ou la grossesse.



**Mélissa BENALLOU**  
Interne EDN, 6<sup>ème</sup> semestre

### Synthèse des formes familiales d'hyperaldostéronisme primaire :

Disease	Prevalence %	Age of onset	Specific features	Gene	Transmission	Treatment
Familial hyperaldosteronism type I	~1 (3% in pediatric HT cohorts)	Variable Often before 20 ys	Cerebrovascular events at young age (<30 ys)	Chimeric CYP11B1/B2	AD	Glucocorticoids, MRA
Familial hyperaldosteronism type II	1.2-4%	Variable Young onset in patients with CLCN2 mutations	none	CLCN2	AD	MRA
Familial hyperaldosteronism type III	NA	Before 20 ys Variable in mild forms	Massive bilateral adrenal hyperplasia in severe cases	KCNJ5	AD	MRA Bilateral adrenalectomy in severe cases
Familial hyperaldosteronism type IV	NA	Variable Most frequent before 20 ys	Developmental disorder in some cases	CACNA1H	AD	MRA
Primary Aldosteronism, Seizures and Neurologic Abnormalities (PASNA)	NA	Childhood	Seizures and neurological abnormalities	CACNA1D	? (de novo)	Calcium channel blocker

Ces formes familiales s'associent des particularités spécifiques qu'il convient de dépister. Seul le type 1 est supprimable par les glucocorticoïdes.

En dehors des formes familiales, on retrouve également des formes somatiques qui ne sont retrouvées que dans la partie adénomateuse de l'adénome

de Conn (et pas dans la surrénale saine). Ces mutations touchent tous les gènes des formes familiales ainsi que d'autres gènes (codant pour les ATPases notamment), correspondant à > 90 % des adénomes de Conn.

Certaines de ses mutations somatiques ont également des particu-

larités. Les mutations KCNJ5 représentent environ 40 % de nos patients en France, touchant des patients plus jeunes et la 1<sup>ère</sup> mutation chez la femme. La 2<sup>ème</sup> mutation la plus fréquente (jusqu'à 10 %) est CACNA1D, touchant préférentiellement des hommes d'âge plus avancé. Les mutations CTNNB1, plus fréquentes chez

la femme, s'associent également à d'autres mutations (GNA11/GNAQ) avec développement à la grossesse, à la puberté ou à la ménopause, s'expliquant par une expression particulière de l'ARN (expression du récepteur au LHRH et hCG, le LHCGR).

Au niveau de la zone glomérulée, on retrouve une diminution de l'expression de cellules exprimant l'aldostérone synthase avec l'âge mais plutôt

la présence de certains regroupement de cellules dans la glomérulée (APCC) sans adénome qui peuvent être la cible de mutations génétiques somatiques et vont être autonomes par rapport au reste de la surrénale.

Dans les données de recherche actuelle, on retrouve les gènes CASZ1 et RXFP2, qui, lorsqu'ils sont surexprimés en raison d'un polymorphisme, vont aboutir à la suppression de la production

d'aldostérone sans affecter la production de cortisol. Parmi les mécanismes évoqués, on fait l'hypothèse qu'une diminution de la production d'aldostérone va stimuler de manière chronique la surrénale, via le SRAA, augmentant la production d'aldostérone, à terme cela stimulerait une prolifération cellulaire et donc un environnement propice à l'apparition de mutations somatiques.

## La place de la médecine nucléaire dans l'hyperaldostéronisme primaire (Pr TAIEB)

Il existe certaines limitations à l'imagerie puisque le foyer sécrétoire d'aldostérone peut être de petite taille. En ce qui concerne le cathétérisme veineux, cela reste une technique invasive, difficilement réalisable, protocoles différents et opérateur dépendant en faisant une exploration de centre très spécialisé.

La question de ce jour est donc : peut-on disposer d'un outil d'imagerie fiable, disponible, non invasif et qui pourrait caractériser les patients ?

	Mécanisme	Points positifs	Points négatifs	Remarques
Scintigraphie Noriodocholestérol ( <sup>131</sup> I-NP-59)	Traceur fonctionnel de l'utilisation du cholestérol dans la stéroïdogénèse		Pas de sélectivité propre (nécessité de prémédication par Dexaméthasone) Mauvaise qualité des images Un des examens les plus irradiants en médecine nucléaire	
Imagerie TEP ( <sup>18</sup> F, <sup>68</sup> Ga, <sup>64</sup> Cu)	Détection de photons	Nouvelles TEP grand champ (en 3 minutes) dont le facteur de sensibilité est augmenté de > 10	Perte de résolution avec l'utilisation de <sup>68</sup> Ga Nécessité de corriger les mouvements respiratoires	Demi-vies différentes selon l'isotope utilisé
<sup>11</sup> C-Metomidate	Cible la 11β-HSD et l'aldostérone synthase		Cible d'expression mais pas fonctionnel Prémédication par DXM Nécessité un cyclotron sur site car demi-vie très courte	Concordance de 30 % entre la scintigraphie et le cathétérisme (étude MATCH)
<sup>18</sup> F-fluoro-ethyletomidate		Pourrait être intéressant pour les adénomes cortisoliques	Pas de prémédication réalisée dans les études	
CXCR4 (dont le <sup>68</sup> Ga-pentifaxor, le <sup>18</sup> F-ALF-NOTA-pentifaxor)	Famille des récepteurs aux chémokines Impliqué dans la mobilisation des progéniteurs hématopoïétiques	Sélectivité sans prémédications car expression dans les cellules qui expriment l'aldostérone synthase Images de bonne qualité, performances intéressantes		Grande utilisation en hématologie ou oncologie
FNP-59	Agent fluoré Traceur fonctionnel illustrant la captation du cholestérol Régulation par l'ACTH	Bonne résolution Peu irradiant Fixation rapide (1h) pour la forme estérifiée		
<sup>18</sup> F-Aldoview	Fixation sélective de l'aldostérone synthase	Absence de fixation hépatique permettant de mieux caractériser les fixations à droite		Pas de données disponibles pour le moment
<sup>18</sup> F-ASP-002	Ligand sélectif de l'aldostérone synthase			Début des recherches l'année prochaine

## Traitements médicamenteux de l'hyperaldostéronisme (Pr Michel BURNIER)

L'hyperaldostéronisme primaire (HAP) est fréquent en cas d'hypertension apparemment résistante au traitement (environ 20-30 % des cas) et s'associe à davantage de complications cardiovasculaires ou rénales que l'HTA essentielle.

Selon les guidelines de l'ESH le traitement semble simple : traitement chirurgical en cas d'adénome surrénalien unilatéral (adénome de Conn), traitement médicamenteux en cas d'atteinte surrénalienne bilatérale.

Dans la littérature, on retrouve beaucoup de données sur les traitements utilisés habituellement dans l'HAP, mais dans d'autres indications.

Notamment l'étude PATHWAY 2 qui évaluait les traitements dans l'HTA résistante et montrait que le médicament le plus efficace était la SPIRONOLACTONE.

Parmi les nouvelles thérapeutiques évoquées dans l'HAP on note les antagonistes non-stéroïdiens des récepteurs de l'aldostérone et les inhibiteurs de l'aldostérone synthase. Cependant ces thérapeutiques ont été investiguées essentiellement dans d'autres pathologies que l'HAP (diabète, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale chronique).

Antagonistes sélectifs non stéroïdiens		Inhibiteurs de l'aldostérone synthase		
FINERENONE	Autres molécules	BAXDROSTAT	DEXFADROSTAT	VICADROSTAT + EMPAGLIFLOZINE
Haute affinité et sélectivité pour le récepteur aux minéralo-corticoïdes (MR) Pas d'effets secondaires sexuels qui sont connus avec les antagonistes stéroïdiens (ex: gynécomastie)	Esaxeronone et KBP-5074 dont le développement est en cours	Réduction des taux d'aldostérone sans effet sur le cortisol total	Réduction des taux d'aldostérone sans effet sur le cortisol et l'ACTH Demi-vie entre 8 et 11h	
Étude principale dans le diabète de type 2 (étude FIDELITY): ↘ de la morbidité cardio-vasculaire et du risque de progression vers l'insuffisance rénale chronique Études en Chine sur l'HAP mais en cours de recrutement ou non débuté		Étude de phase 2 dans l'HTA résistante: effet dose avec action satisfaisante sur la PAS et la PAD avec ↘ de l'aldostérone	Étude de phase 3 dans l'HTA résistante: ↘ de l'aldostérone  Étude de phase 1 dans l'HAP (Mulatero et al.): rapport aldostérone/rénine ↘ amélioration tensionnelle en <u>ambulatoire</u>	Étude dans l'IRC et/ou le diabète de type 2: effet additif de l'association dont un effet sur l'albuminurie et l'HTA



### AU TOTAL

Le traitement classique reste la chirurgie pour les atteintes unilatérales et les antagonistes stéroïdiens des récepteurs aux minéralocorticoïdes pour les atteintes bilatérales.

De nouvelles approches sont en cours de développement cependant peu de molécules sont étudiées spécifiquement dans l'hyperaldostéronisme primaire, notamment à grande échelle.