

«Incidentalomes»

Production anormale de stéroïdes comme cause d'une hypertension – une entité sous-diagnostiquée?

P. Ferrari, C. Cereghetti, B. Dick, F. J. Frey

Introduction

Depuis l'introduction de la tomодensitométrie (TD) au début des années 80, les tumeurs des glandes surrénales sont découvertes à titre de résultat fortuit dans environ 1,5% des examens de TD de l'abdomen [1]. Les opinions concernant l'examen correct et le traitement de ces «incidentalomes» sont divergentes et controversées, et se concentrent sur les questions de la signification fonctionnelle et de la malignité potentielle des transformations nodulaires des glandes surrénales.

Les glandes surrénales libèrent la catécholamine et un grand nombre d'hormones stéroïdiennes dans les vaisseaux sanguins. En conséquence, l'examen fonctionnel usuel est concentré généralement sur les diagnostics d'aldostérone, de phéochromocytome et des adénomes produisant des glucocorticoïdes. D'autres hormones stéroïdiennes ne sont en général pas prises en compte dans ces examens. La raison principale de cette exclusion est le nombre limité des stéroïdes mesurables, susceptibles d'être recherchés dans le sang à l'aide d'examens de routine. Si les examens fonctionnels classiques donnent des résultats négatifs, le diagnostic d'une tumeur ou d'un «incidentalome» ne produisant pas d'hormones est établi. Il est possible qu'un grand nombre de ces «incidentalomes» aient cependant une activité hormonale, sans que la nature des hormones produites puisse être identifiée.

La problématique d'un «incidentalome» est décrite à l'aide d'un exemple de cas, qui n'a pas été saisi par les analyses diagnostiques usuelles.

Exemple de cas

Une patiente âgée de 49 ans nous a été envoyée pour examen complémentaire à cause de fortes céphalées associées à des valeurs élevées de la tension artérielle. Elle souffrait depuis 2 à 3 ans d'hypertension artérielle et, au rythme d'environ une fois par mois, de céphalées de type migraine d'une durée d'environ une semaine. Le

médecin de famille avait prescrit pour les deux troubles une thérapie à base de Propanolol. L'examen clinique a confirmé l'hypertension artérielle (215/125 mm Hg). Le fond de l'œil était largement insignifiant. Du point de vue électrographique, on a pu déceler des signes d'une hypertrophie ventriculaire gauche sans troubles de la repolarisation.

La fonction rénale, déterminée à l'aide de la clairance de la créatinine, était normale. La sédimentation urinaire n'indiquait rien de particulier. Les concentrations électrolytiques dans le plasma se situaient dans le cadre de la norme (Na 143 mmol/l, K 3,6 mmol/l, Ca 2,30 mmol/l). L'excrétion de sodium dans l'urine était cependant élevée, avec 445 mmol/jour, correspondant à une prise de 20 g de chlorure de sodium par jour.

Des sténoses des artères rénales ont été exclues par angiographie MR (Figure 1). Une **obstruction** hypodense située dans les séquences T₁ mesurant environ 3 × 2,5 cm (Figure 2) a été trouvée dans la **glande surrénale gauche**. L'ex-

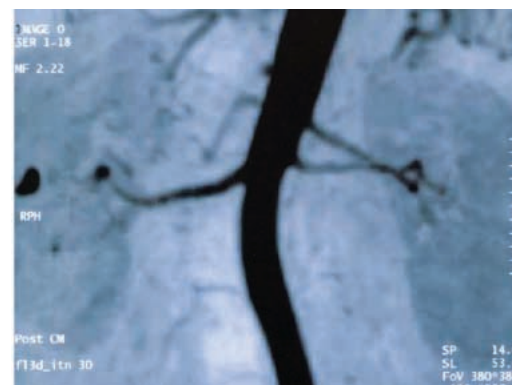


Figure 1.

Angiographie MR des vaisseaux rénaux. Des artères rénales singulières et de calibre normal sans indices de sténoses ou de dysplasie fibromusculaire sont visibles des deux côtés.

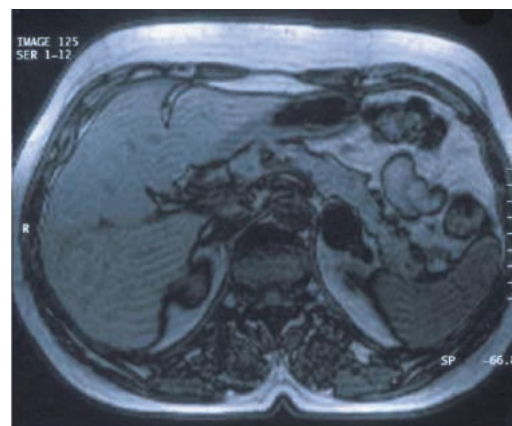


Figure 2.

Examen MR des glandes surrénales. Le même examen que celui présenté à la figure 1 a permis de déceler la présence d'une tumeur mesurant environ 3,0 × 2,5 cm dans la zone de la glande surrénale gauche.

Abteilung für Nephrologie/
Hypertonie,
Inselspital,
Universität Bern

Correspondance:
PD Dr Paolo Ferrari
Abteilung für Nephrologie/
Hypertonie
Inselspital
Universität Bern
Freiburgstrasse 10
CH-3010 Bern

paolo.ferrari@insel.ch

clusion d'un **syndrome de Cushing**, d'un **phéochromocytome** ou d'un **aldostéronisme** primaire s'est ainsi imposée.

Le taux plasmatique de Cortisol à jeun et post-déxaméthasone (327 nmol/l resp. 136 nmol/l) ainsi que de méthanéphrine, de norméthanéphrine, d'acide homovanillique (HVA) et acide vanylmandélique (VMA) dans l'urine se situaient dans la norme.

En présence d'un sodium plasmatique à la limite supérieure de la norme et d'un potassium plasmatique à la limite inférieure de la norme, on a déterminé le gradient transtubulaire de potassium (GTTP) [2], qui, avec 12,3, était **trop élevé** (norme <10). Le GTTP reflète le quotient de la concentration de potassium dans le tube collecteur cortical par rapport à la concentration de potassium dans le plasma et est calculé à l'aide de la formule suivante:

gradient transtubulaire du potassium (GTTP) = $(\text{Urine-K}^+ / \text{Plasma-K}^+) / (\text{Urine-Osm} / \text{Plasma-Osm})$.

Le GTTP trop élevé a conforté la présomption d'une hypertension, induite par **corticoïdes minéraux**. Les **faibles concentrations plasmatiques de rénine** ont confirmé cette présomption:

	Concentration plasmatique de rénine (pg/ml)	Norme (pg/ml)
couché	2,9	1-20
debout	2,9	2-60

Un aldostéronisme primaire (syndrome de Conn) comme cause de l'hypertension hyporéninémique a cependant pu être exclu sur la base du faible taux d'aldostérone en position couchée (24 pmol/l, norme 28-440) et de la faible augmentation orthostatique de l'aldostérone (101 pmol/l, norme 110-860):

	Concentration de l'aldostérone (pmol/l)	Norme (pmol/l)
couché	24	28-440
debout	101	110-860

La question s'est donc posée d'une hormone formée dans la tumeur de la glande surrénale et activant le récepteur minéralocorticoïdien, mais sans être de l'aldostérone.

L'analyse stéroïdienne de l'urine par chromatographie gazeuse/spectroscopie de masse (GC/MS) dans notre laboratoire a permis de détecter une surproduction de **déoxycorticostérone (DOC)**. La figure 3 montre une analyse GC/MS du profil urinaire stéroïdien total d'une personne contrôlée normale. Dans le cas de notre patiente, une anomalie a été détectée. Le signal de masse de 467 pour un temps de rétention de 15 minutes (Figure 4B) était environ 40 fois supérieur à celui de la personne de contrôle. Ce signal correspond à la tétrahydro-déoxycorticostérone (THDOC). La DOC constitue un stade préliminaire de l'aldostérone et apparaît normalement dans l'urine sous la forme de tétrahydro-métabolite, THDOC, en très faibles quantités (2-30 µg/d) (Figure 4A). Dans le cas de la patiente examinée, l'excrétion de THDOC était massivement augmentée avec 297 µg/d. La DOC présente une affinité semblable à l'aldostérone pour le récepteur minéralocorticoïdien [3].

L'adénome décelé par l'examen MRI était ainsi responsable de l'hypertension. Cliniquement parlant, la preuve peut en être apportée de deux manières différentes:

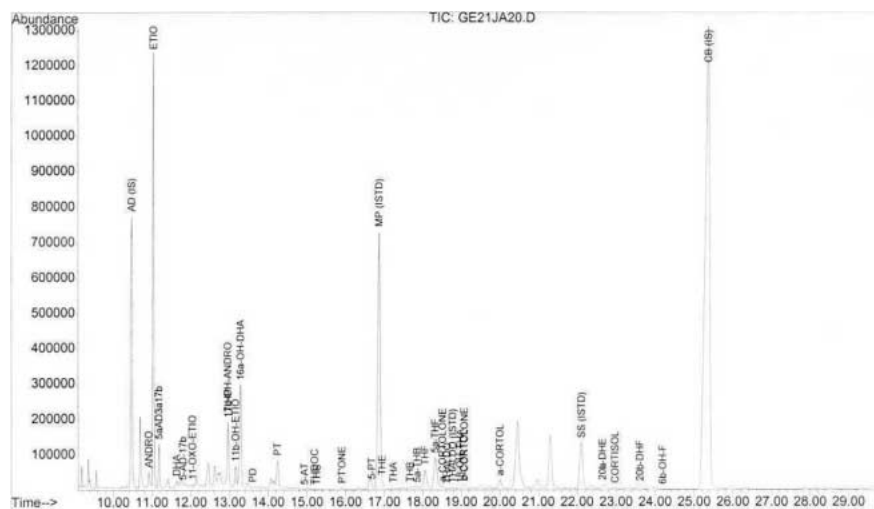
1. Un **traitement avec un antagoniste de l'aldostérone** devrait normaliser la pression artérielle. Ceci a été le cas chez notre patiente. Avec 300 mg de spironolactone en monothérapie, la pression sanguine est descendue de 210/110 (sous amlodipine) à 110/65 mm Hg.
2. Une guérison de la maladie devrait être obtenue par **surrénalectomie**. La patiente a été opérée trois mois après normalisation de la tension artérielle à l'aide de spironolactone. On a retiré une glande surrénale gauche mesurant 5 × 3,5 cm. Deux mois plus tard, la patiente était normotensive, sans médication antihypertensive. Une analyse GC-MS de l'urine a permis de constater qu'il n'y avait plus de surproduction de DOC.

Discussion

Les tumeurs détectées radiologiquement dans les glandes surrénales revêtent pour les patients un potentiel significatif pour deux raisons:

Figure 3.

Profil urinaire stéroïdien d'une personne de contrôle, obtenu par chromatographie gazeuse. Les temps de rétention sont indiqués en abscisse. La flèche à 15 minutes indique le minuscule pic de tétrahydro-déoxycorticostérone (THDOC). Dans le cas de la patiente dont il est question ici, ce pic était visiblement plus important. Les spectres correspondants ont été analysés pour la quantification (voir figure 4).

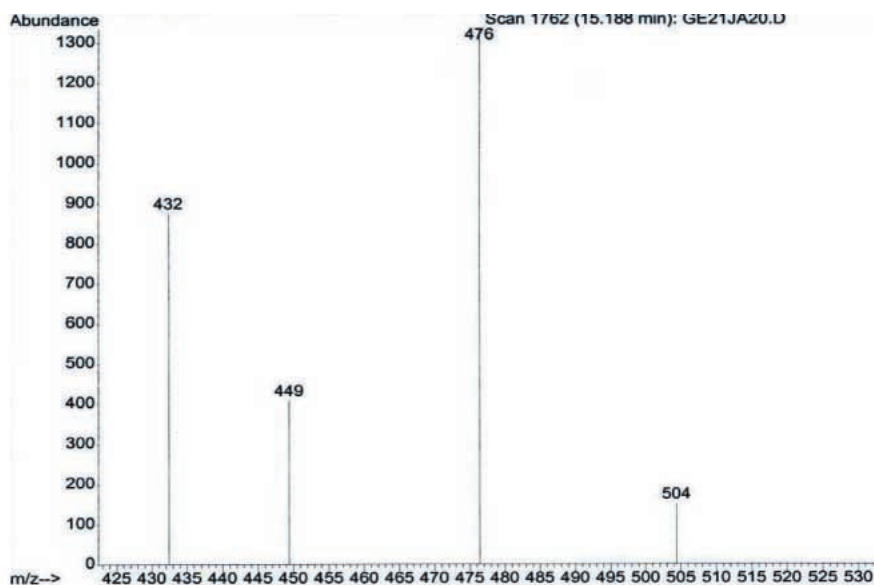


1. La tumeur peut correspondre à une **tumeur maligne**, qui grandit localement de manière infiltrative ou métastatique.
2. La tumeur peut produire des **hormones** induisant une hypertension artérielle ou provoquer des effets androgènes ou œstrogènes rares.

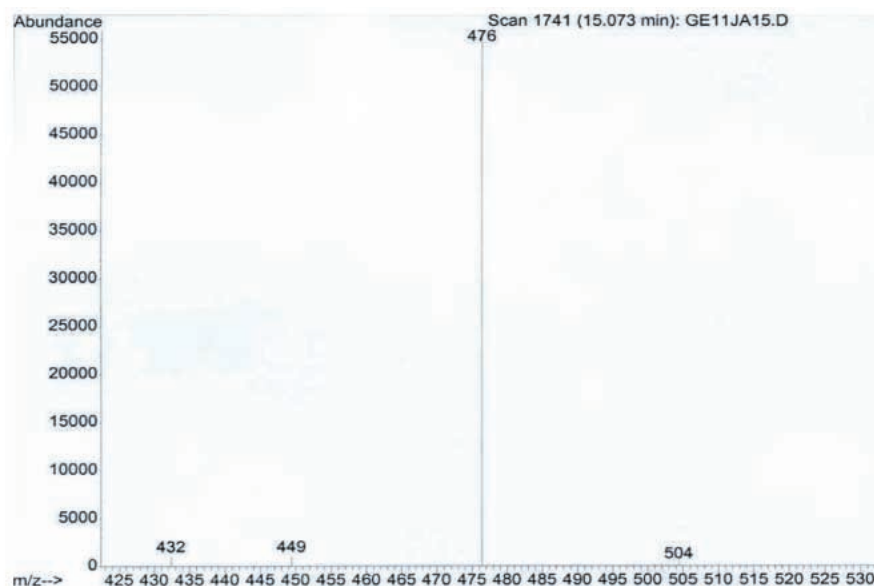
Figure 4.

En (A), identification de THDOC par masse de 476 chez la même personne de contrôle qu'à la figure 3, correspondant à une excrétion de 8 µg/d THDOC, et en (B) chez la patiente citée ci-dessus, correspondant à une excrétion de 297 µg/d THDOC. Remarquez la différence de facteur 50 de l'échelle en ordonnée.

Ces deux propriétés des néoplasies des glandes surrénales dictent la marche à suivre diagnostique. L'incidence de carcinomes des glandes surrénales en cas de tumeurs d'un diamètre de plus de 4 cm est de l'ordre de 10 à 15% [4]. C'est pourquoi il est recommandé d'**opérer les tumeurs des glandes surrénales d'un diamètre supérieur à 4 cm**, et ceci indépendamment du fait qu'elles soient actives ou inactives du point de vue endocrinien.



A



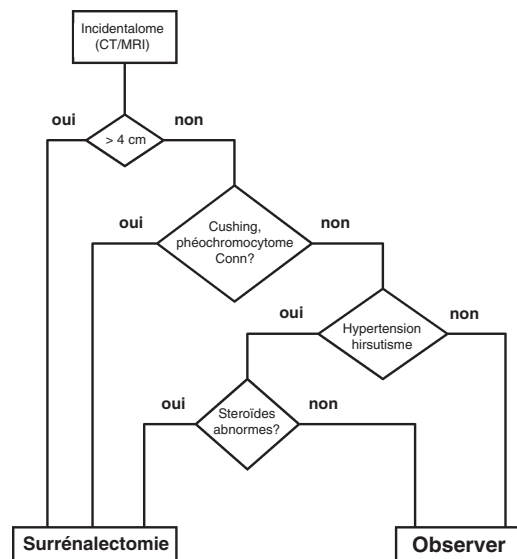
B

En règle générale, les tumeurs des glandes surrénales d'un diamètre inférieur à 4 cm ne devraient être enlevées que si elles sont **actives du point de vue endocrinien**. Leur grosseur ne joue en l'occurrence aucun rôle, seul le fait que des quantités anormales d'hormones susceptibles d'être nocives pour le patient à moyenne ou à longue échéance soient produites revêt une importance. Une analyse rétrospective de plus de 1'000 «incidentalomes» d'une grosseur moyenne de 3 cm a cependant montré qu'une endocrinopathie n'a pu être décelée que dans un faible pourcentage de cas [5]. Ainsi, 9,2% présentaient un syndrome de Cushing subclinique, 4,2% un phéochromocytome et 1,6% un aldostéronisme [5]. Parce qu'en règle générale, les tumeurs corticosurrénales d'un diamètre inférieur à 3 cm et sans activité endocrinienne mesurée avec les méthodes usuelles ne sont pas surrénalectomisées [6], on ignore combien de ces «incidentalomes» sont peut-être actifs quand même au niveau hormonal. La prévalence de l'hypertension pour les autres incidentalomes «inactifs du point de vue hormonal» semble toutefois se situer, avec plus de 40%, nettement au dessus de celle que l'on trouve dans la population normale [5], ce qui indique une production anormale d'hormones minéralocorticoïdes. Virilisation et hirsutisme doivent être considérés comme des signaux d'alarme d'une production anormale de stéroïdes en cas d'«incidentalome» [7].

Un stratégie plus active va sans doute s'imposer à moyenne échéance pour les patients souffrant d'«incidentalome», et ce pour deux raisons:

1. La thérapie chirurgicale des glandes surrénales a été révolutionnée au cours de ces dernières années. Grâce à la **surrénalectomie laparoscopique**, la durée de l'hospitalisation a été réduite de 7,8 à 1,7 jours, les coûts ont diminué de 35% et le laps de temps précédant la reprise d'une activité professionnelle a pu être réduit de 7,9 à 1,6 jours [8]. En présence d'une incertitude diagnostique concernant une éventuelle activité hormonale, une intervention chirurgicale peut mieux se justifier aujourd'hui qu'autrefois, à l'époque où une lombotomie était nécessaire pour opérer les tumeurs surrénales. Actuellement, même des tumeurs d'une grosseur de 12 cm peuvent être enlevées par laparoscopie, à condition de ne pas être en présence d'un carcinome invasif.
2. Le **diagnostic stéroïdien** pour l'examen de l'hypertension a été amélioré. Environ un tiers de la population souffre d'hypertension artérielle. Lorsque, chez des personnes souffrant d'hypertension, on trouve une tumeur des glandes surrénales qui, examinée selon les méthodes usuelles, est inactive du point de vue hormonal, on pose la plupart

Figure 5.
Diagramme évolutif pour l'examen et le traitement d'incidentalomes des glandes surrénales.



du temps le diagnostic d'une «hypertension essentielle en présence d'un adénome des glandes surrénales sans activité hormonale». Nous pensons que dans ces situa-

tions, il est possible d'identifier chez certains patients – comme dans le cas présent et à l'aide d'une analyse par chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse des stéroïdes dans l'urine – une hormone stéroïdienne qui, si elle ne correspond pas à l'aldostérone, est cependant en mesure d'activer le récepteur minéralocorticoïdien [3, 9]. Des études ont montré qu'une suractivation primaire du récepteur minéralocorticoïdien par l'aldostérone ne conduit à une hypokaliémie que chez environ 20% des personnes [10]. C'est pourquoi il est recommandé de penser également à un hyperaldostéronisme si les valeurs du potassium sont normales chez un hypertendu.

Des analyses prospectives coûts/bénéfices concernant l'examen de patients présentant un «incidentalome» et une hypertension artérielle ne sont pas disponibles à l'heure actuelle. Le fait qu'une hypertension artérielle moyennement difficile à contrôler engendre des coûts annuels de l'ordre de 1000 à 3000 CHF, et cela pendant des décennies, conduira vraisemblablement à moyenne échéance à la nécessité de mettre avec de bonnes raisons un point d'interrogation à chaque diagnostic «incidentalome corticosurrénal en présence d'hypertension essentielle».

Quintessence

- Des «incidentalomes» des glandes surrénales sont constatés dans environ 1,5% des examens de TD de l'abdomen.
- Ces tumeurs doivent être enlevées par intervention chirurgicale, s'il existe une présomption de malignité ou une activité hormonale.
- L'incidence des carcinomes est plus élevée dans le cas de tumeurs de plus de 4 cm de diamètre, raison pour laquelle une opération est recommandée dans ces cas-là.
- Dans le cas de tumeurs d'un diamètre de moins de 4 cm, on recherche en règle générale trois maladies endocriniennes différentes, dans lesquelles l'hypertension constitue un symptôme important: syndrome de Cushing (surproduction de cortisol), syndrome de Conn (surproduction d'aldostérone) et phéochromocytome (surproduction de catécholamine).
- En cas d'exclusion des trois endocrinopathies citées, il s'agit de rechercher d'autres hormones surrénales «inhabituelles», en particulier si l'on est en présence d'hypertension.
- Les hormones stéroïdiennes avec effet minéralocorticoïdien telles que la déoxycorticostérone ou 18-hydroxycortisol ne peuvent être décelées qu'à l'aide d'examens spéciaux (chromatographie gazeuse avec spectroscopie de masse) dans un nombre limité de laboratoires.
- Parce qu'une hypertension est constatée dans 40% des cas d'«incidentalome» surrénal, l'incidence d'une production anormale d'hormones est à considérer comme élevée.
- Dans la mesure où le traitement d'une hypertension artérielle engendre des coûts en médicaments de 1000 à 3000 Francs par an, un diagnostic stéroïdien complet est recommandé pour chaque diagnostic d'«incidentalome corticosurrénal en présence d'hypertension essentielle».

Références

- 1 Abecassis M, McLoughlin MJ, Langer B, Kudlow JE. Serendipitous adrenal masses: prevalence, significance, and management. *Am J Surg.* 1985;149:783-8.
- 2 Ethier JH, Kamel KS, Magner PO, Lemann J, Jr, Halperin ML. The transtubular potassium concentration in patients with hypokalemia and hyperkalemia. *Am J Kidney Dis.* 1990;15:309-15.
- 3 Ishikawa SE, Saito T, Kaneko K, Okada K, Fukuda S, Kuzuya T. Hypermineralocorticoidism without elevation of plasma aldosterone: deoxycorticosterone-producing adrenal adenoma and hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988;29:367-75.
- 4 Kievit J, Haak HR. Diagnosis and treatment of adrenal incidentaloma. A cost-effectiveness analysis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:69-90, viii-ix.
- 5 Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:637-44.
- 6 Barry MK, van Heerden JA, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Ilstrup DM. Can adrenal incidentalomas be safely observed? *World J Surg.* 1998;22:599-603; discussion 603-4.
- 7 Forsbach G, Guitron-Cantu A, Vazquez-Lara J, Mota-Morales M, Diaz-Mendoza ML. Virilizing adrenal adenoma and primary amenorrhea in a girl with adrenal hyperplasia. *Arch Gynecol Obstet.* 2000;263:134-6.
- 8 Schell SR, Talamini MA, Udelsman R. Laparoscopic adrenalectomy for nonmalignant disease: improved safety, morbidity, and cost-effectiveness. *Surg Endosc.* 1999;13:30-4.
- 9 Terzolo M, Osella G, Ali A, et al. Different patterns of steroid secretion in patients with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:740-4.
- 10 Gordon RD, Klemm SA, Stowasser M, Tunny TJ, Storie WJ, Rutherford JC. How common is primary aldosteronism? Is it the most frequent cause of curable hypertension? *J Hypertens Suppl.* 1993;11 Suppl 5:S310-1.