



Diagnostic biologique dans l'HTA – Formes secondaires

Dominique Stephan
HTA & maladies vasculaires
CHRU Strasbourg



HTA définition

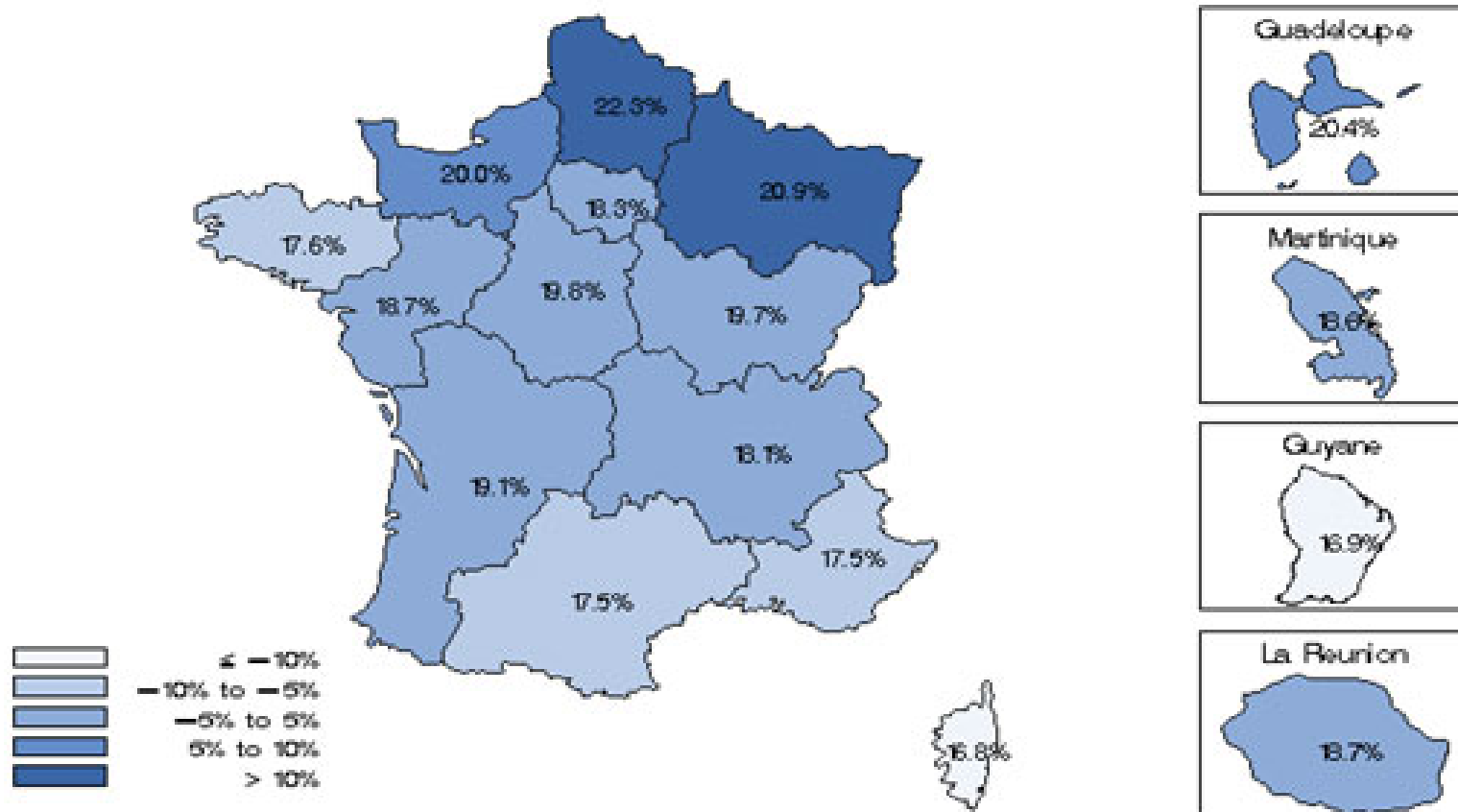
- L'hypertension artérielle (HTA) est l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV).
- Définie par une élévation persistante de la pression artérielle PAS \geq 140 mmHg ou PAD \geq 90 mmHg.
- Atteintes organes cibles: cœur, cerveau, rein, vaisseaux, rétine.
- HTA \rightarrow 2/3 affections vasculaires cérébrales (AVC), 1/2 cardiopathies ischémiques (IDM).

HTA prévalence

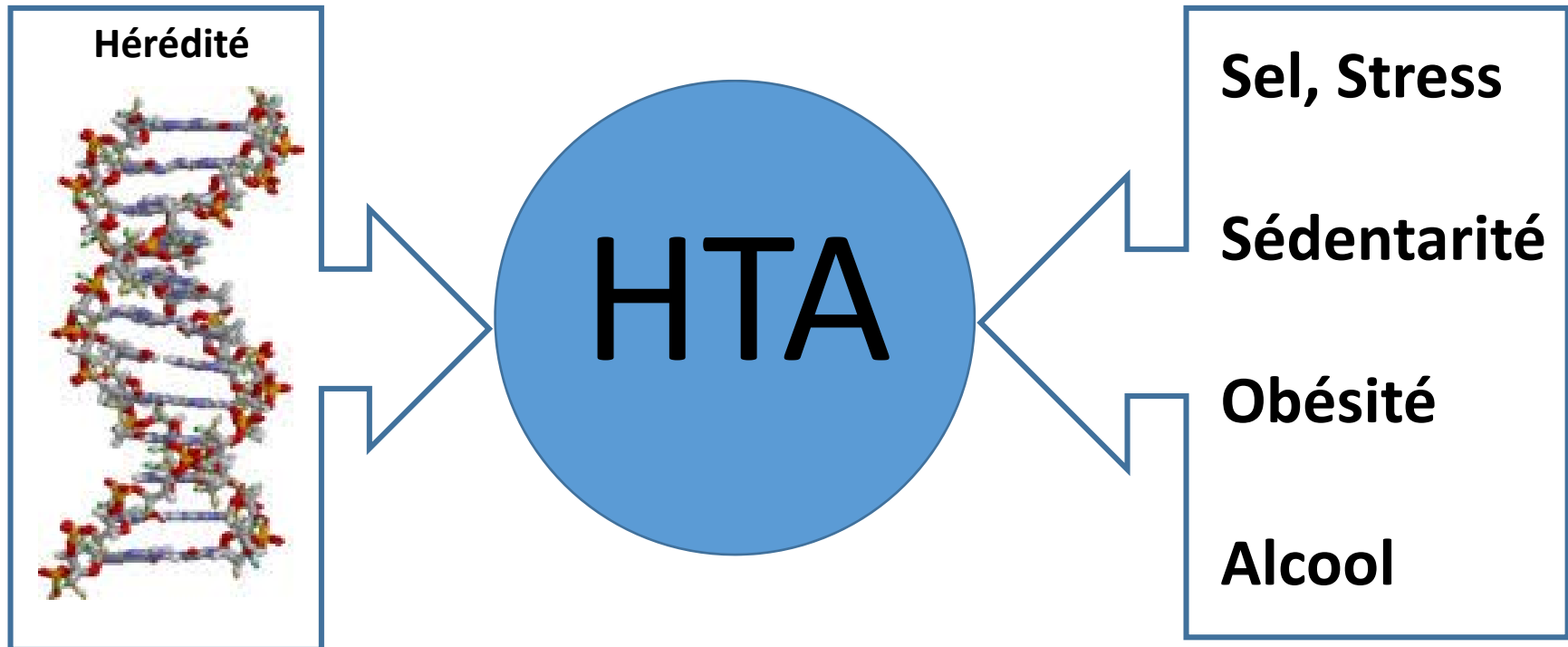
- Etude nutrition santé (ENNS): 31% d'HTA chez les 18-74 ans en France en 2008
- Prévalence du TRT anti-hypertenseur: 12,2 millions de patients en France (18,6% de la population générale) en 2014 (Cnamts).
- Instauration d'un TRT chez 1,2 millions de patients/an (Cnamts 2014)

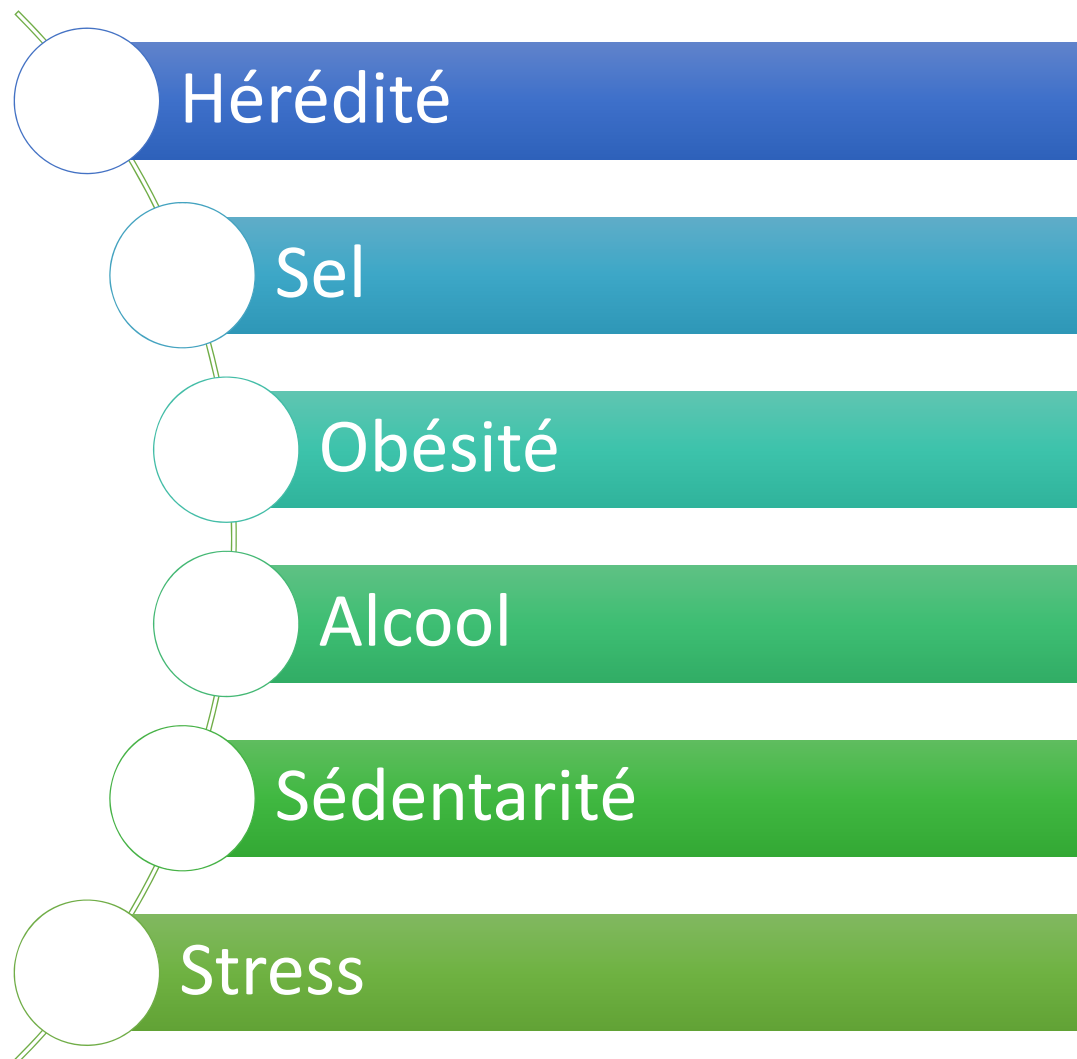
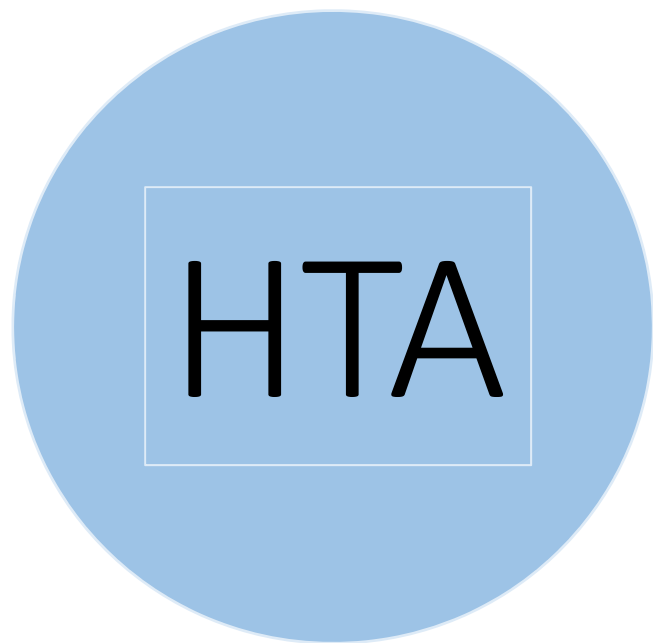
→ plus de 12 millions d'hypertendu(e)s en France

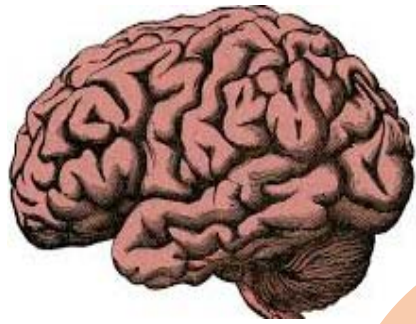
Gradient géographique de l'HTA



Causes de l'HTA

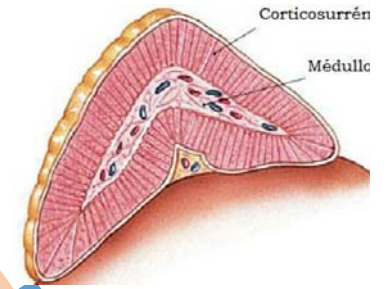






SNV

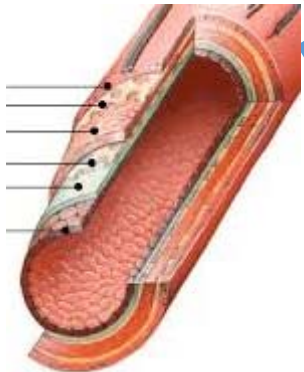
Catécholamines
NAD, AD



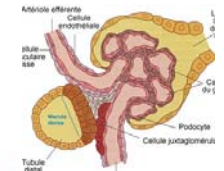
Aldostérone
Cortisol
Catéchol.

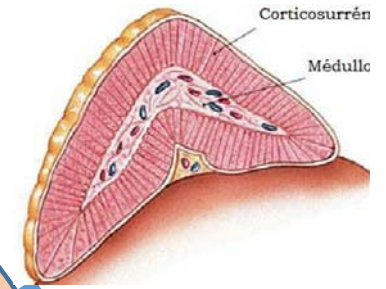
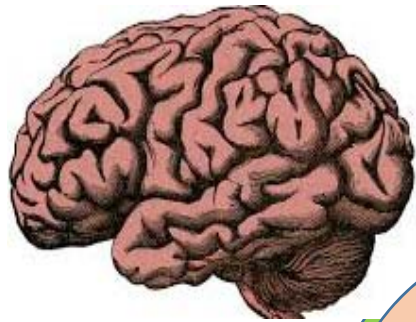
HTA

Artère
NO, BK,
PGs, ET



DFG
Na⁺, K⁺
rénine





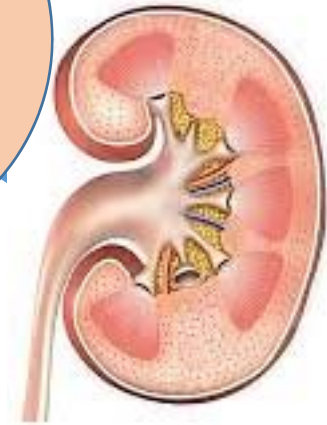
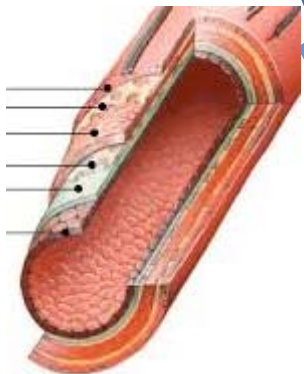
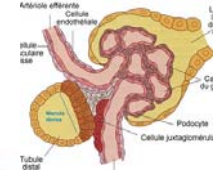
SNV
Catécholamines
NAD, AD

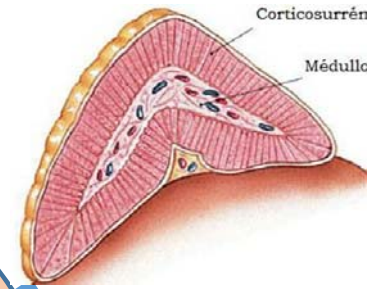
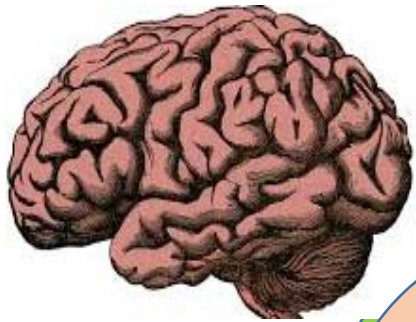
**Aldostérone
Cortisol
Catéchol.**

HTA

Artère
NO, BK,
PGs, ET

DFG
Na⁺, K⁺
rénine



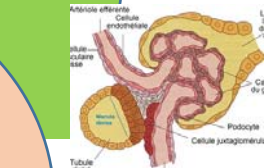
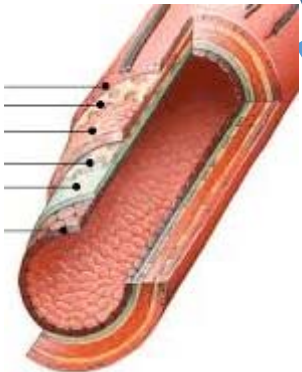


S
Caté
M

one
l
ol.

Art
NO,
PGs

G
K⁺
ne



85% HTA essentielle

- Pas de cause « curable »
- Mix hérédité & environnement
- 15% HTA secondaire

> 12 millions
d'hypertendus
en France

≈ 1 million/an

- Proportion similaire
pays industrialisés

Pas rentable
médicalement

Pas réalisable
pratiquement

Gouffre financier



Bilan minimal de l'hypertendu

Bilan minimal SFHTA

- Glycémie à jeun → **FDRCV**
- EAL (CT, LDLc, HDLc, TG) → **FDRCV**
- Potassium → **étiologie, surveillance**
- Créatinine (DFGe) → **étiologie, AOC, surveillance**
- Optionnel
 - μ albuminurie (diabète) → **AOC, FDRCV**

FDRCV: facteurs de risque cardiovasculaires

AOC: atteinte d'organe cible

Bilan minimal ACC/AHA 2017

- NFS
- Glycémie à jeun
- EAL (CT, LDLc, HDLc, TG)
- Sodium, potassium, Calcium → hyperparathyr.
- Créatinine (DFGe)
- TSH Us → hypo-hyper thyroïdie
- Analyse urinaire
- Optionnel
 - Acide urique
 - Ualb/Ucreat

Enquête étiologique initiale

- **ATCD familiaux HTA**
- **Ancienneté de l'HTA**
- **ATCD uro-néphrologique**
- **Exposition à des produits vasopresseurs**
- **Troubles vasomoteurs paroxystiques**
- **Signes en faveur d'une endocrinopathie (cushing, acromégalie)**
- **Souffle para-ombilical, masse abdominale/contact lombaire, dysmorphie**
- **Bilan biologique systématique**

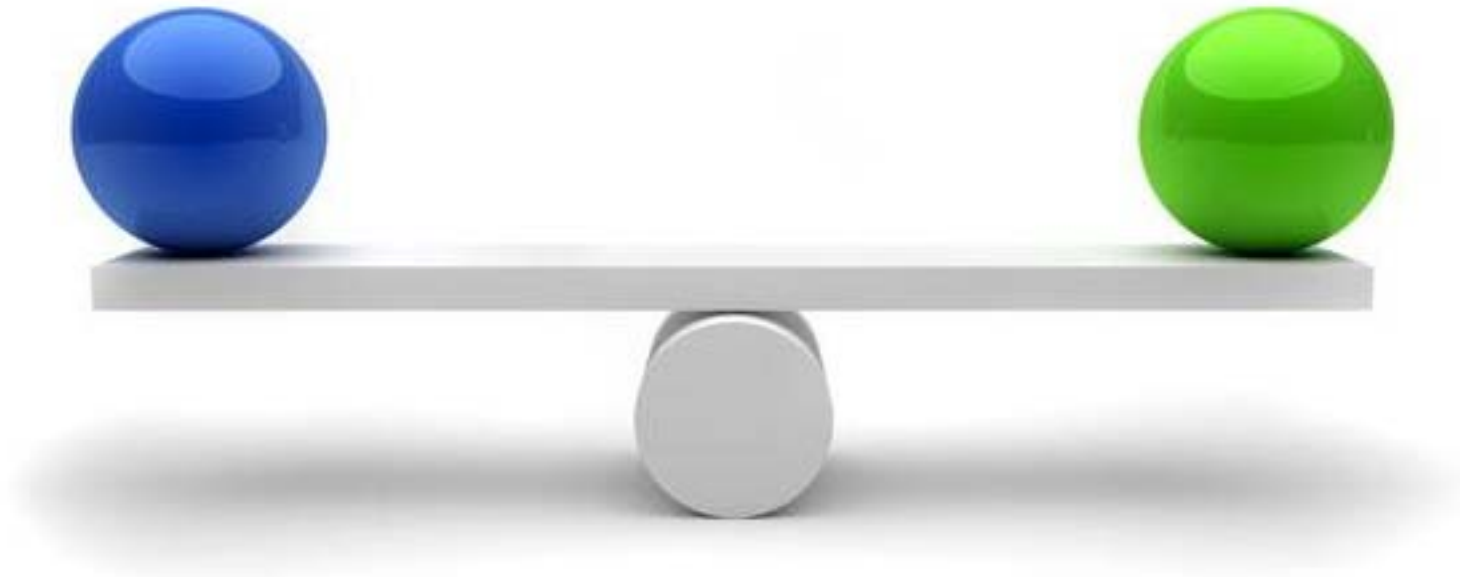
HTA essentielle vs secondaire?

"One who enjoys finding errors will then start creating errors to find."

- Chris Jami

« If you haven't found it yet keep looking »

- Steve Jobs



HTA secondaire ?

HTA d'emblée sévère

HTA précoce (<30 ans)

HTA résistante au traitement

HTA "accélérée" /maligne

HTA + atteinte "disproportionnée" des OC

HTA diastolique > 65 ans

HTA & hypokaliémie (hypo K⁺)

HTA secondaires

Irréversibles = néphropathies

- Polykystose
- glomérulopathies
- sclérodermie
- vasculaire

Potentiellement curables

- Hypermineralocorticisme
- Phéochromocytome
- Cushing
- SAOS
- Sténose artérielle rénale
- Médicaments/toxiques

15%

Curable
5 à 10%

Guérie:
1 à 5%

HTA curables

Mdt/Toxique

Endocriniennes +++

Réno-vasculaire

C oest Progestative
Corticoïdes

Réglisse

AINS

Cocaïne

EPO

Anti-VEGF

Sympato+

Anti-calcineurines

HMnCorticisme I

HTA + K↓ + rénine ↓

1^{ère} cause d'HTA 2^{re} (6%)

- Adénome de Conn
- Hplasia Idiopathique SR
- HMnCorticisme Fam

Sténose art. rénale
- athéromateuse
- Dys fibro musc

Coarctation
aortique

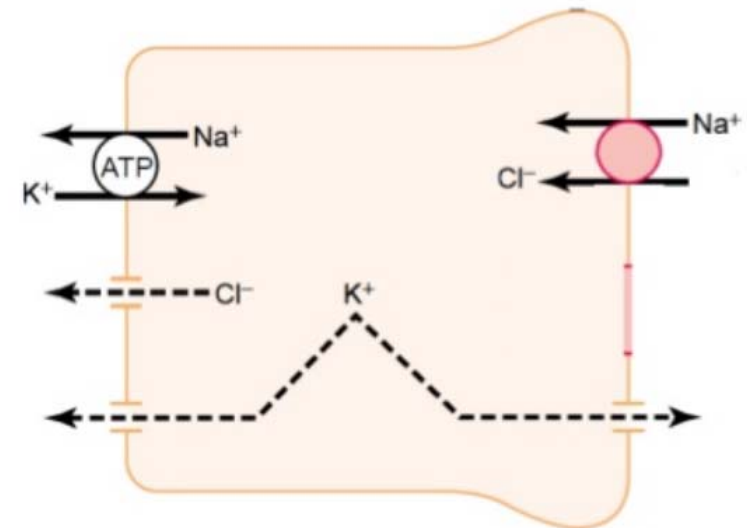
Hyperminéralocorticisme (aldostéronisme) I

HTA
Hypokaliémie
Rénine basse
Aldostérone augmentée

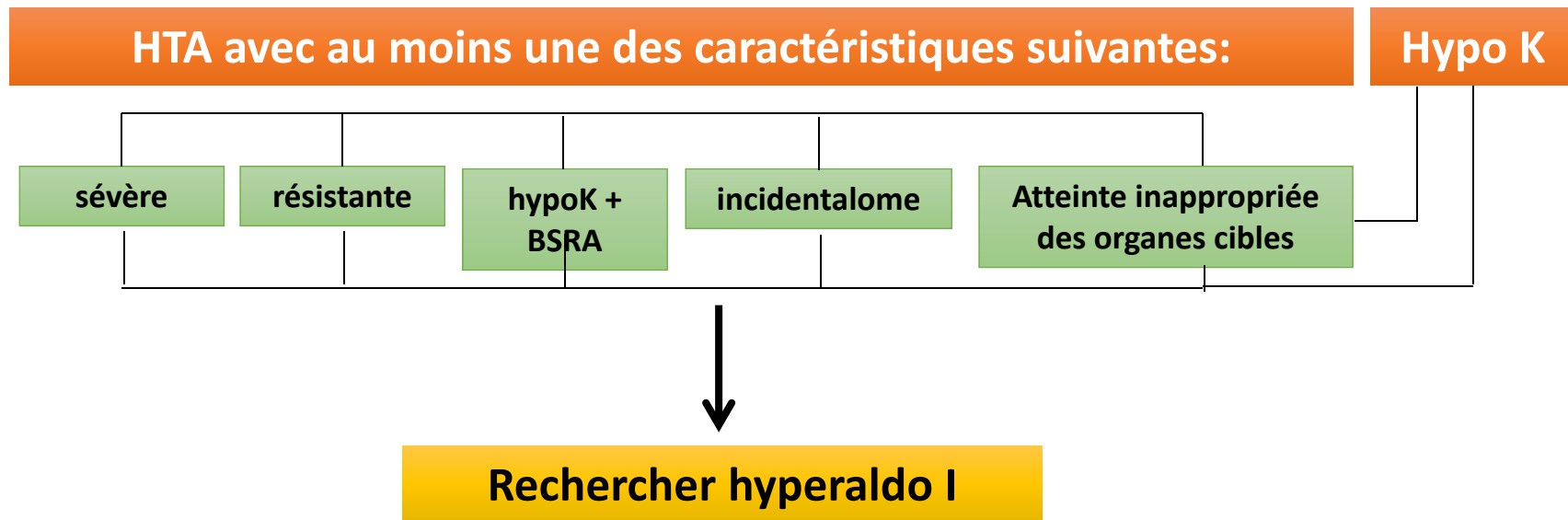
Comportement rénal du K, Régulation par l'aldostérone

- liaison aldo - R mineralocorticoïde
- translocation nucléaire H-R
- transcription gène Na/K-ATPase
- réabsorption Na⁺, élimination K
- Excès aldo → majoration Na réabsorbé (HTA)
- Excès aldo → majoration du K excrété → hypokaliémie

Cellule épithéliale tubulaire distale



Quand évoquer l'hyperaldostéronisme I ?



10% des HTA en centre spécialisé
5% des HTA en MG
→ 400 000 cas en France

Diagnostic d'HAP

HTA bilan minim. ou sévère (>180/110 mmHg) ou résistante

HypoK⁺ (à jeun, sans garrot) < 3,7mmol/l

- éliminer :

(1) cause digestive: Kaliurèse basse (<40mmol/j)

(2) Iatrogène (diurétiques hypo K: thiazides, furosémide)

- 50% HAP



Conditions de
prélèvement

Dosages plasmatiques et urinaires 2x :

Rénine, [Aldostérone]pl, A/R, [Aldosterone]U



Seuils selon
labo

Tests dynamiques : nombreux, non standardisés :

- Stimulation : marche 4h/furosémide (Conn ≠ Hyperplasie)

- Freination : sel/captopril (Hyperplasie ≠ Conn)

HAP: >550 pmol/l (HEGP)

HAP: >550 pmol/l (HEGP)

Aldo/Rénine

>64 pmol/l (23pg/ml) (HEGP)

[Aldostérone]U

2,80 – 20 ug/24h (HUS)

>63nmol/j (HEGP)

HAP : conditions de réalisation des dosages plasmatiques et urinaires

Rénine + [Aldostérone]pl ± [Aldostérone]urinaire

- **Position**

- position couchée (1h) et/ou debout (1h)

- **Apport Na/k**

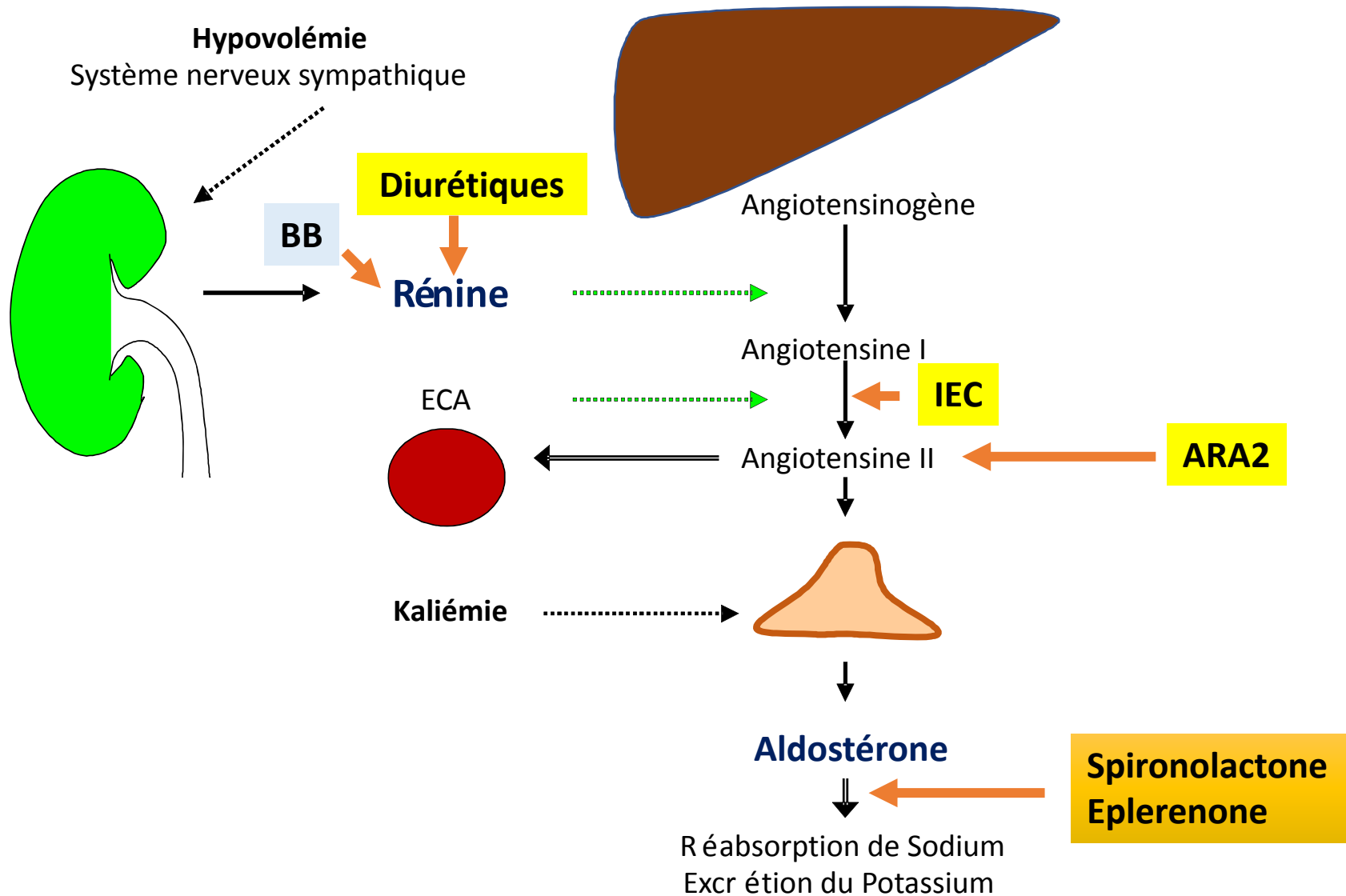
- $U_{Na} = 75-150\text{mmol/j}$
- $U_K = 40\text{mmol/l}$
- En règle pas d'inversion du rapport $U_{Na/K}$

Apport en sel = $U_{Na} / 17 = 4,5-9 \text{ g/j}$

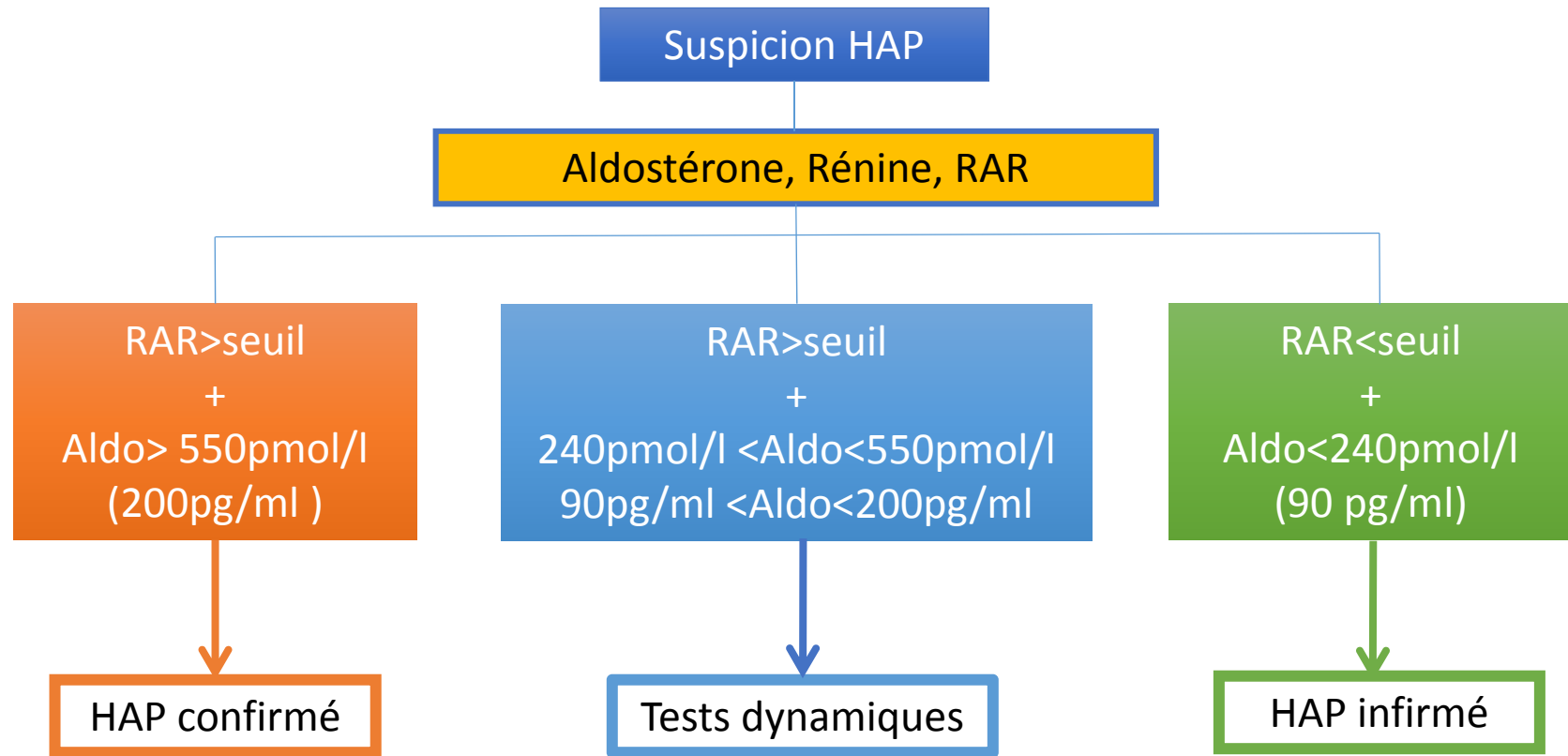
- **Traitement anti-HTA +++ (source d'interférences) :**

- arrêt 6 semaines **spironolactone**
- arrêt 15 j : **diurétique/bétabloquant/BSRA**

Interactions dosages/antihypertenseurs



RAR = 1^{ère} étape du Dg d'HAP



- **Sb**
- **VPN**
- **À jeun**

- **2h post réveil**
- **Assis 5-15min**
- **Apport Na: N**

- **Kaliémie : N**
- **Pas d'interférence anti HTA**
- **2x**

Test de freination (charge en sel)

- 4l de soluté salé physiologique (à 9‰) sur 4h
- dosage de l'aldostérone à T0 et à T4h
- Absence de freinage :
 - Aldo > 188pmol/l (HEGP) ou 138 et 277 pmol/l selon labo

HAP confirmé

Imagerie SR (TDM/IRM)

TDM : coupes 3mm; apnée

IRM : moindre résolution

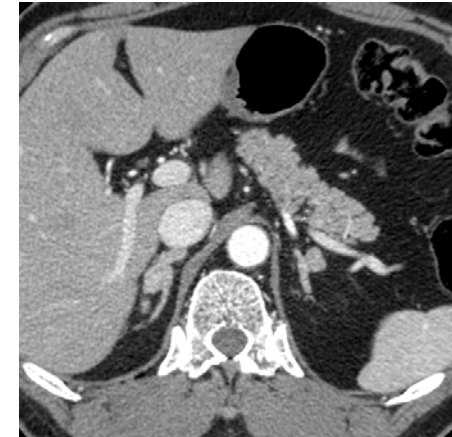
Adénome de Conn
nodule unilatéral > 10mm (>6mm si nettement individualisé et hypodense)
typiquement < 20mm

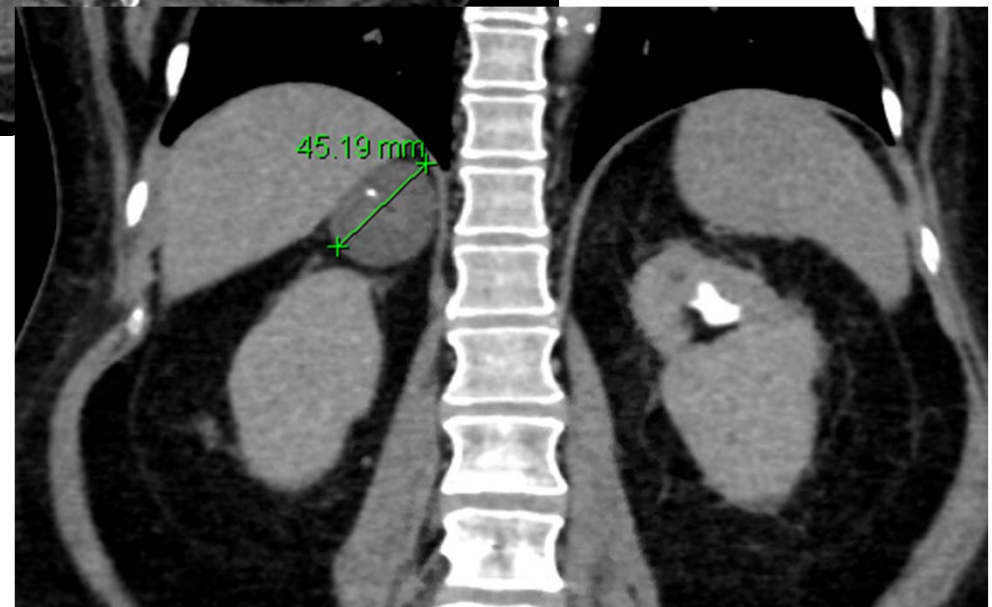
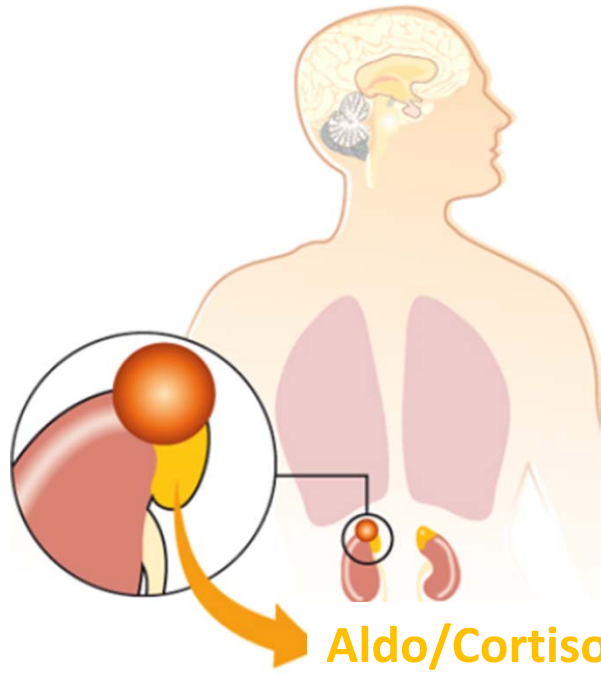
Hyperplasie idiopathique des SR
SR épaissies, irrégulières voire normales,
Bilatérales

Sécrétion latéralisée?

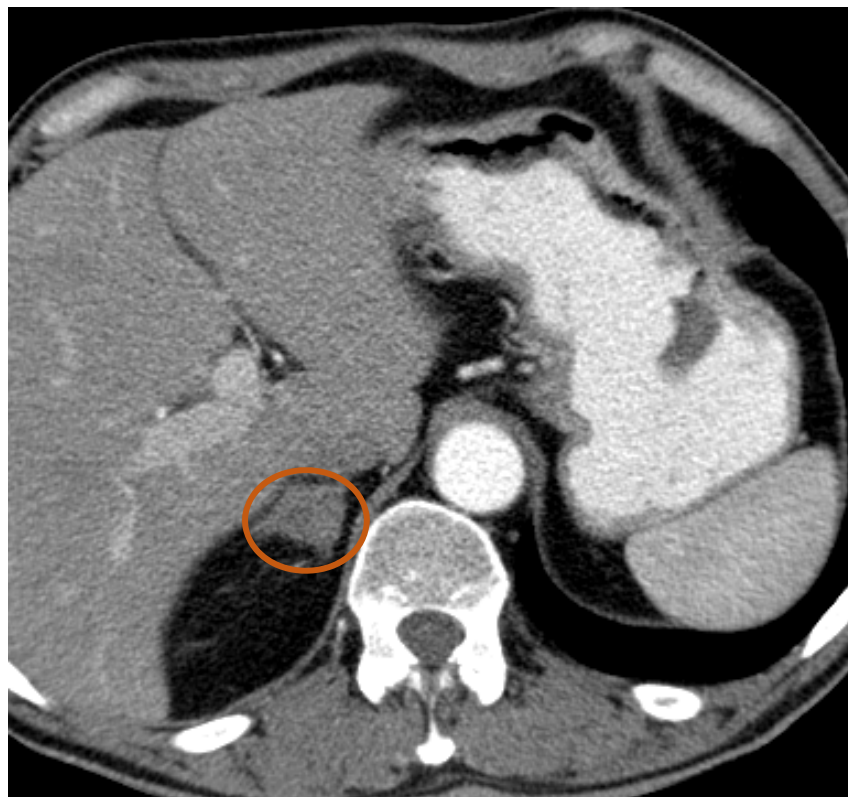
KT bilatéral vv. Surrénales (optionnel)

dosage simultané D+G
aldo + cortisol
significatif : 4x





Adénome de Conn



Adénome de Conn surrénalien droit (dia 20 mm), angioscanner coupe transversale (droite), coupe coronale (gauche)

Traitement

Adénome de Conn

- **Chirurgie (coelio)**
 - HTA guérie (1/3), mieux contrôlée (1/3)
 - correction hK⁺
 - meilleur résultat si:
 - Age <50-55ans
 - HTA <5 ans
 - Bonne réponse à la spironolactone
 - Hypersécrétion latéralisée
- **Ttt Médical**
 - spironolactone

Hyperplasie idiopathique SR

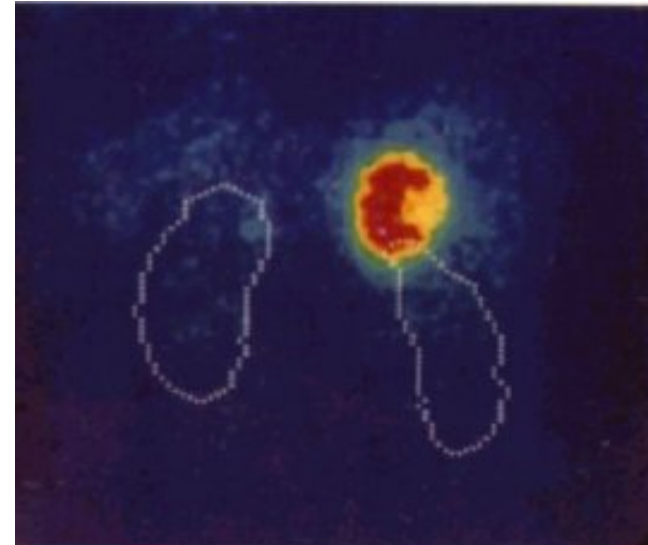
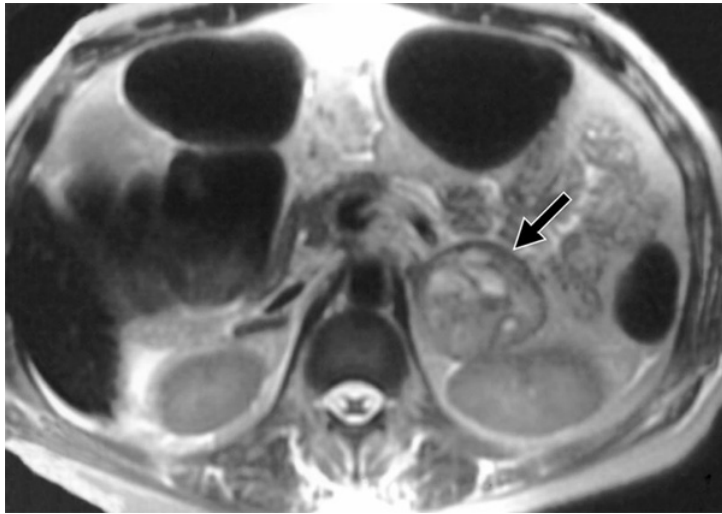
- **TRT Médical**
 - spironolactone+
 - spiono>amiloride>éplerenone
 - + HCTZ, ICa

Hyper aldo. primaires monogéniques

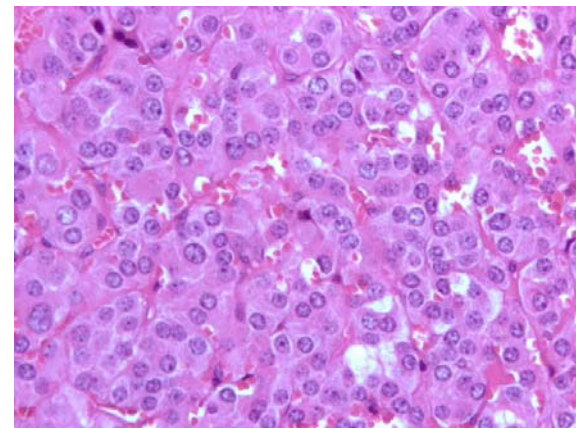
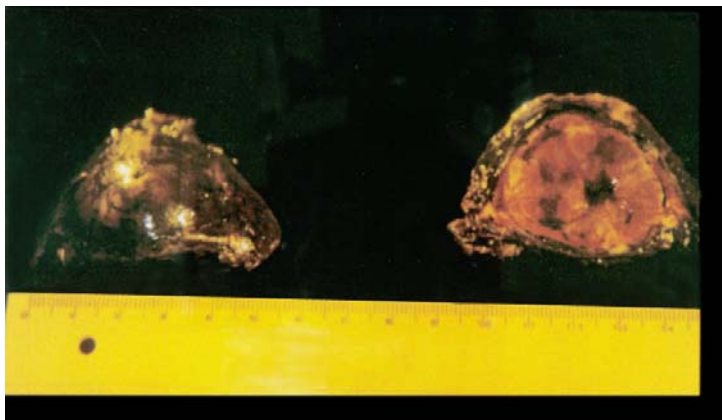
- Familiales, AD; 10% des HAP
- **FH type 1** = Glucocorticoid Remediable Aldosteronism (GRA)
hyperaldostéronisme suppressible par la dexaméthasone.
 - gène hybride CYP11B1/CYP11B2 de l'aldostérone synthase - 11 hydroxylase (chromosome 8)
 - Aldo sous ctrl ACTH (freinable par GcC : DXM)
 - 0,3% -3% HAP
 - HTA précoce (<40 ans) + hK (modérée et inconstante) + rénine basse + Aldo élevé
- **FH type 2** : au moins 2 cas d'HAP chez des apparentés du premier degré en l'absence du gène hybride CYP11B1/CYP11B2.
 - 2,8 et 6% des HAP.
- **FH type 3** : gène muté : KCNJ5 (canal potassique Kir3.4); phénotype variable.
- **FH type 4** : mutation du gène CACNA1D (canal calcium)

Hyper aldo et pseudo hyper aldo I

- Réglisse
 - Familiales, autosom. dom. 10% des HAP
 - Glucocorticoïde réversible aldostéronisme (GRA) : hypoK, rénine basse, aldostérone élevée. Hyperaldostéronisme suppressible par la dexaméthasone.
 - Syndrome de Liddle : hypoK, rénine basse, aldo basse
 - Syndrome de Gordon : K normal ou élevé, rénine basse, aldo élevé
- HTA familiale, bilan hyper aldo I, génétique

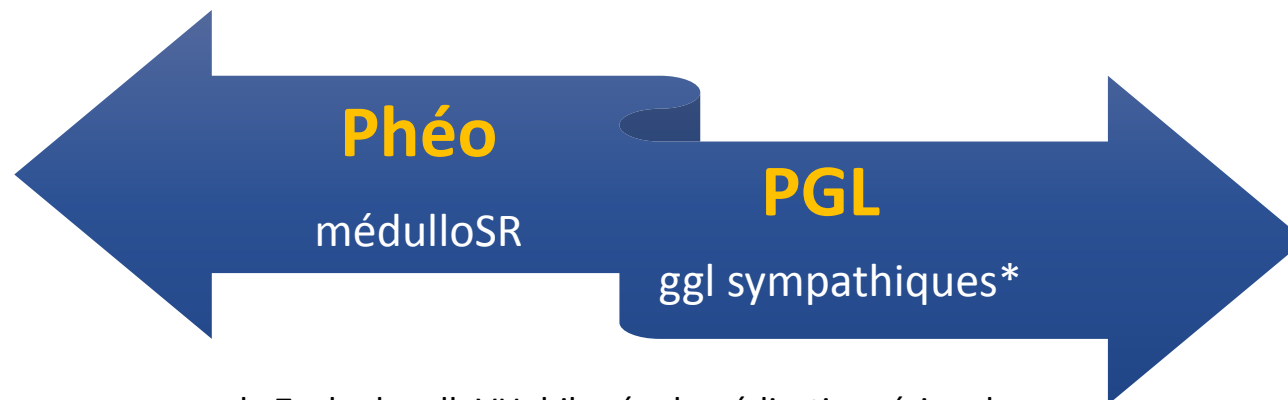


Phéochromocytome et paragangliome



Phéochromocytomes et paragangliomes

- 1/1000 HTA; 1/100 000 habitants/an
- Tumeur médullosurrénalienne bénigne sécrétant des catécholamines (NA, AD), parfois ectopique (paragangliome: PGL)
 - Fonctionnels = sécrétant => HTA
 - Non fonctionnels = non sécrétant => pas d'HTA
- Spontanément mortels (HTA maligne/troubles rythmiques/évolution tumeur)
 - 1/10 = malin
 - 2/10 bénins : récidive à 10 ans



*organe de Zuckerkandl>VU>hile rénal>médiastin>péricarde>cou

Quand évoquer PHEO/PGL ?

- HTA + céphalées + palpitations + sueurs (triade de Ménard)
- HTA paroxystique + hTAo + Hgly
- HTA + diabète + IMC<25
- Syndrome familial prédisposant (≈30%)
 - NF1 (0,1-5,3% ; 42 ans) Maladie de Von Recklinghausen
 - VHL (20-25%; 28 ans)
 - Néo Endoc Multiples 2 (mutation RET) (50%)
 - Synd PH-PGL fam/PGL héréditaire (gènes SDHB, SDHC, SDHD)
- Incidentalome surrénalien (4% des incidentalomes; 25% des phéo)



Diagnostic positif

Biologie

Catécholamines

Valeur dg : médiocre

Valeur pronostique++
(Adr↓: récidence ↑)

Métanéphrines

MN sang + U

| | |
|---------------|---------------|
| [MN totales]U | mmol |
| _____ | > 0,354 _____ |
| [créat]U | mmol |

Imagerie

Anatomique

Echo
TDM
IRM

No/localisation/méta

Loc multiples/extra SR

Phéo: 5cm

Fonctionnelle

Scinti MIBG[§]+++
(Sb 88%; Sp 99%)

Octréoscan
(Sb 86%; Sp 97%)
Si MIBG (-)

PET TDM F-DOPA*

[§]interférence BB, ICa, ADT

*non fonctionnel : pas de fixation

Conditions de recueils CA et MN

- **Conditions de prélèvement**

- catéchol urinaires: dégradées en 24h => acidification nécessaire ; pas trop acidifier (cible : PH = 4) car augmentation artificielle des catéchol libres
- métanéphrines : dégradées en 1 semaine
- médicaments/toxiques qui interfèrent avec la sécrétion de catécholamines : alpha & bêta bloqueurs, IMAO, antidépresseurs tricalciques, OH, cocaïne

- **Plasmatiques**

- prélèvement sur héparine ou EDTA
- à jeun
- 20 min minimum de repos après mise en place d'une voie veineuse

- **Urinaires**

- Recueil sur 24 h
- 4 °C une semaine maximum ou congelée

Ou

- acidification systématique par l'acide chlorhydrique (HCl 10 N, 1 mL pour 100 mL d'urine) permet de s'affranchir du délai de conservation

Valeur diagnostique des prélèvements biologiques

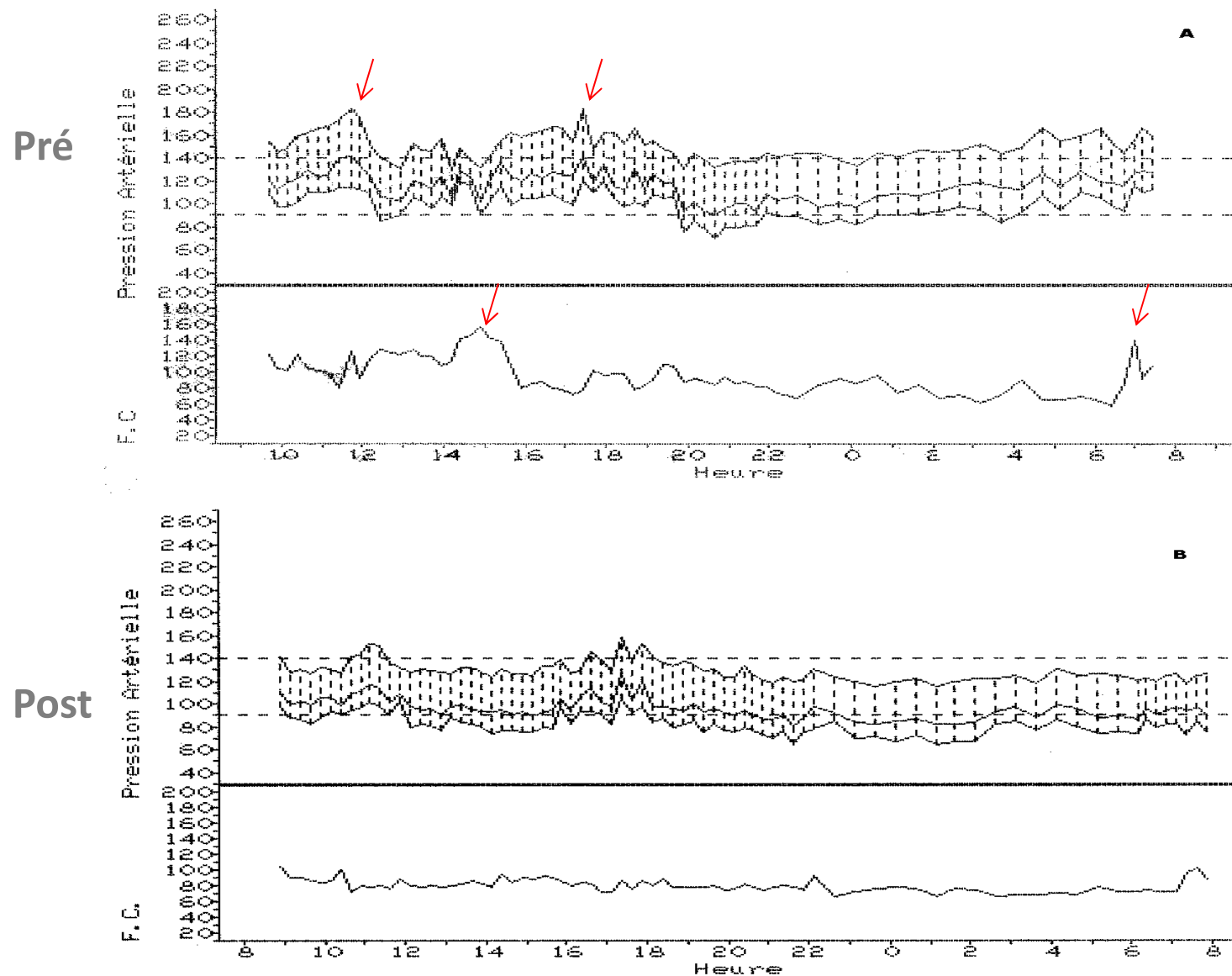
| Tests | sensibilité | spécificité |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Métanéphrines plasm. | 97-99 % | 82-96 % |
| Catécholamines plasm. | 69-92 % | 72-89 % |
| Catécholamines urin. | 74-79 % | 91-96 % |
| Métanéphrines urin. | 60-88 % | 89-97 % |
| VMA | 46-77 % | 86-99 % |
| Rapport méta/créatinine urin. | 100 % | 98 % |

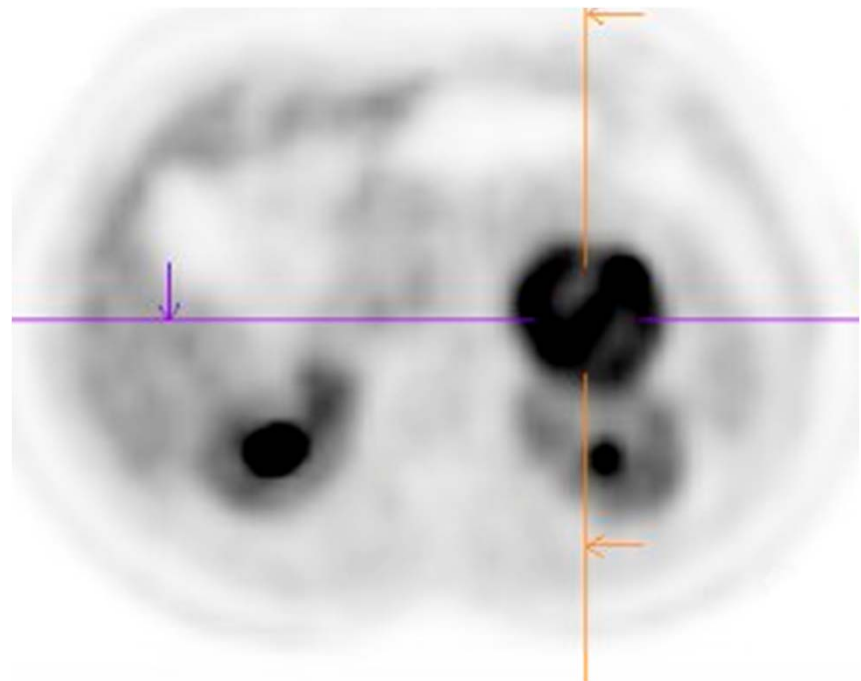
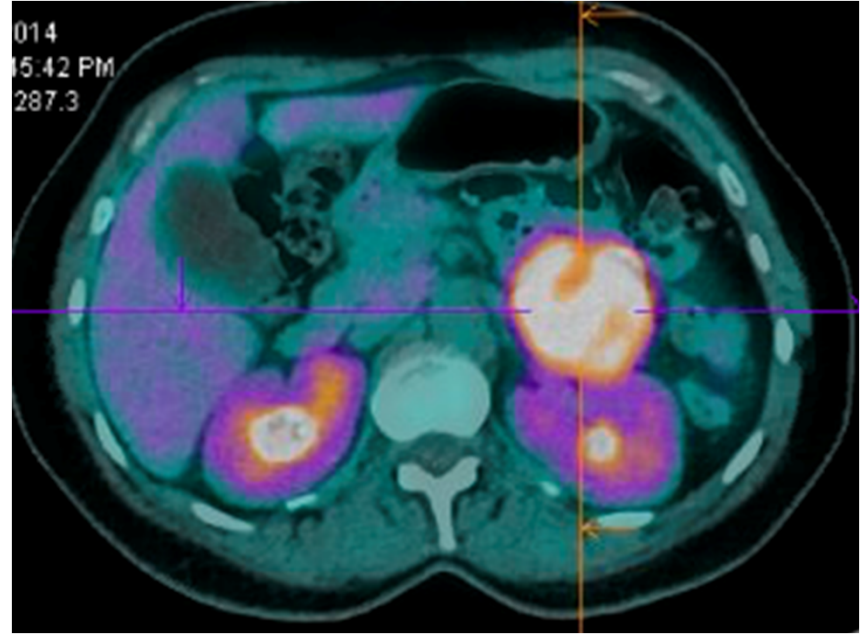
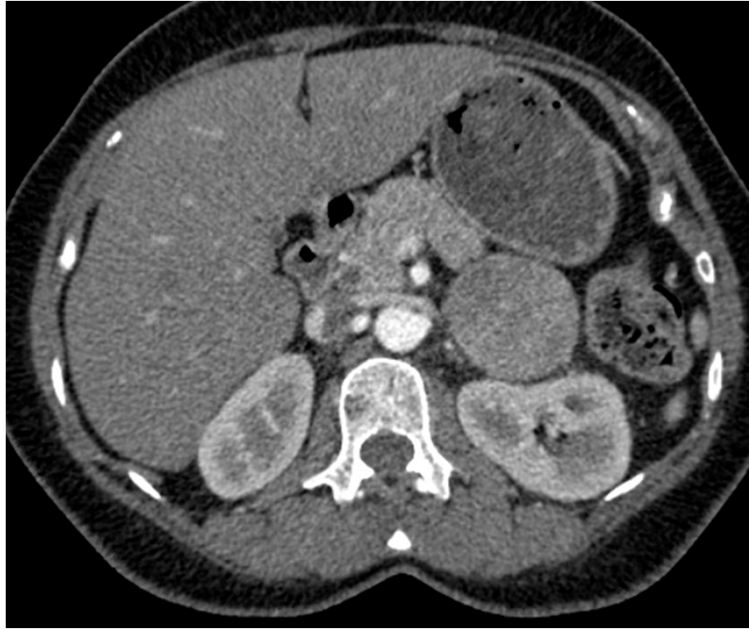
Eisenhofer et al., N Engl J Med 1999; Héron et al., Ann Intern Med 1996; Lenders et al. JAMA 2002; Kudva Y et al. Sawka et al. Eisenhofer G et al. J Clin Endocrinol Metab 2003; Unger N. Eur J Endocrinol, 2006; Guller U et al, Ann Surg, 2006

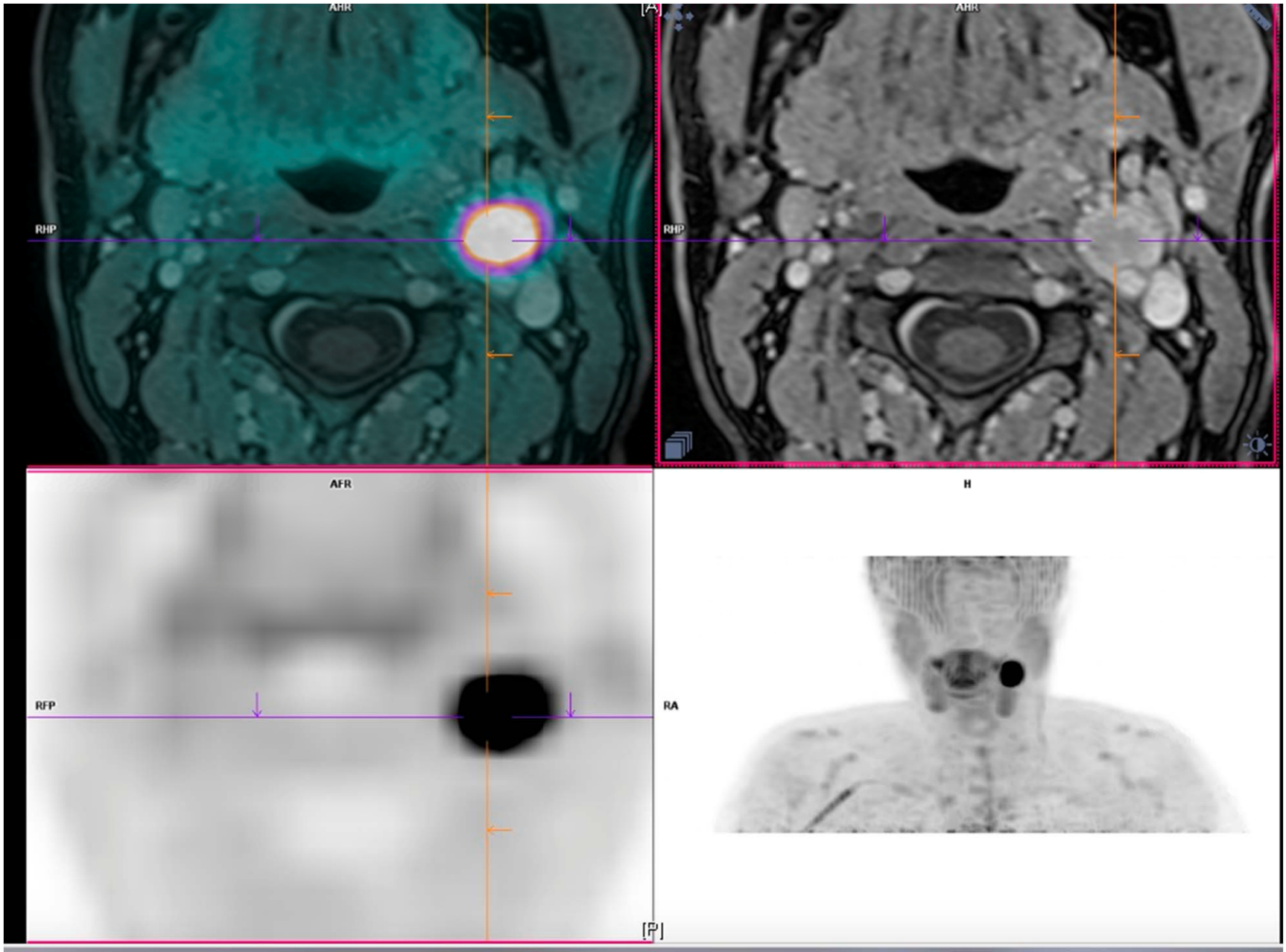
Quid de la chromogranine A ?

- Tumeur neuroendocrine: phéochromocytome, PGL
- Pas de variabilité nyctémérale
- Augmentation en cas d'HTA vs normotendu, stress
- Pas d'interférence avec les anti-HTA
- Interférence +++ avec IPP, ou toutes les pathologies entraînant une hypergastrinémie
- Suivi Phéo : 1^{er} signe d'évolution vers la malignité

Phéo: MAPA pré et post opératoire







Paragangliome paracoeliaque : organe de Zuckerkandl



Angioscanner



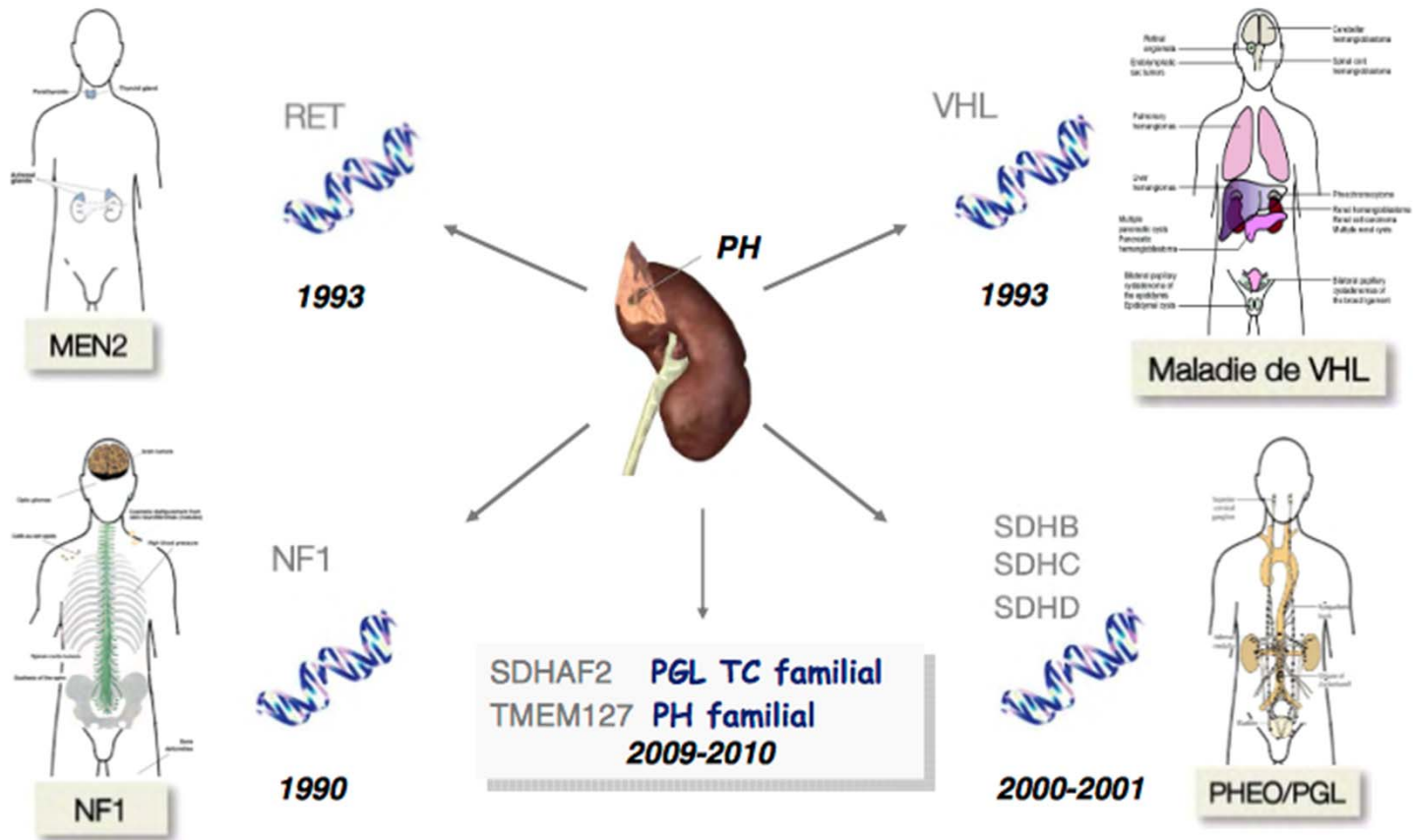
Scintigraphie MIBG

Enquête génétique

- À faire même en l'absence d'ATCD familiaux
- formes familiales \approx 30%
- NF1 : enquête clinique (taches café au lait, neurofibromes)
- Les autres (RET/VHL/SDH*B/SDHC/SDHD) : test génétique
- Valeur Δg : dépistage familial
- Valeur pronostique: 16X de risque de récurrence dans les formes familiales; SDHB : malignité

*SDH: succinate déhydrogénase, enzyme mitochondriale du cycle de Krebs, tumorigénèse associée
À la voie HIF/angiogénèse

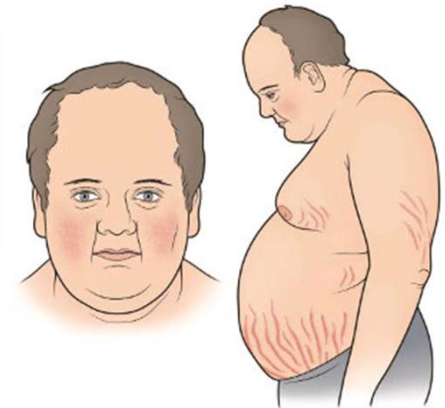
Enquête génétique (2)



Traitement

- Chirurgical : toujours
- Réversion HTA : inconstante surtout avec l'âge
- Surveillance annuelle (pronostic):
 - clinique + bio (MN urinaires) +/- imagerie si bio (+)

Syndrome de Cushing



- Syndrome de Cushing endogène (\neq S cortico induit) est rare: 1 cas/million/an
- Rarement révélé par l'HTA
- Prise de poids/répartition facio-tronculaire/ érythrose faciale/ vergetures/ ostéoporose/ amyotrophie/ hypogonadisme/ dysménorrhée/ troubles thymiques/ asthénie/ diabète/ hK⁺

Syndrome de Cushing

ACTH-indépendant
(20-25%)

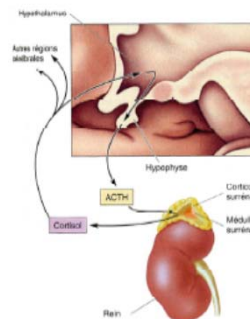
Cortico SR

- **Adénome:** bénin
- **Corticosurréalome:** malin +++

ACTH-dépendant = Maladie
de Cushing (60%)

Hypophysaire

Adénome



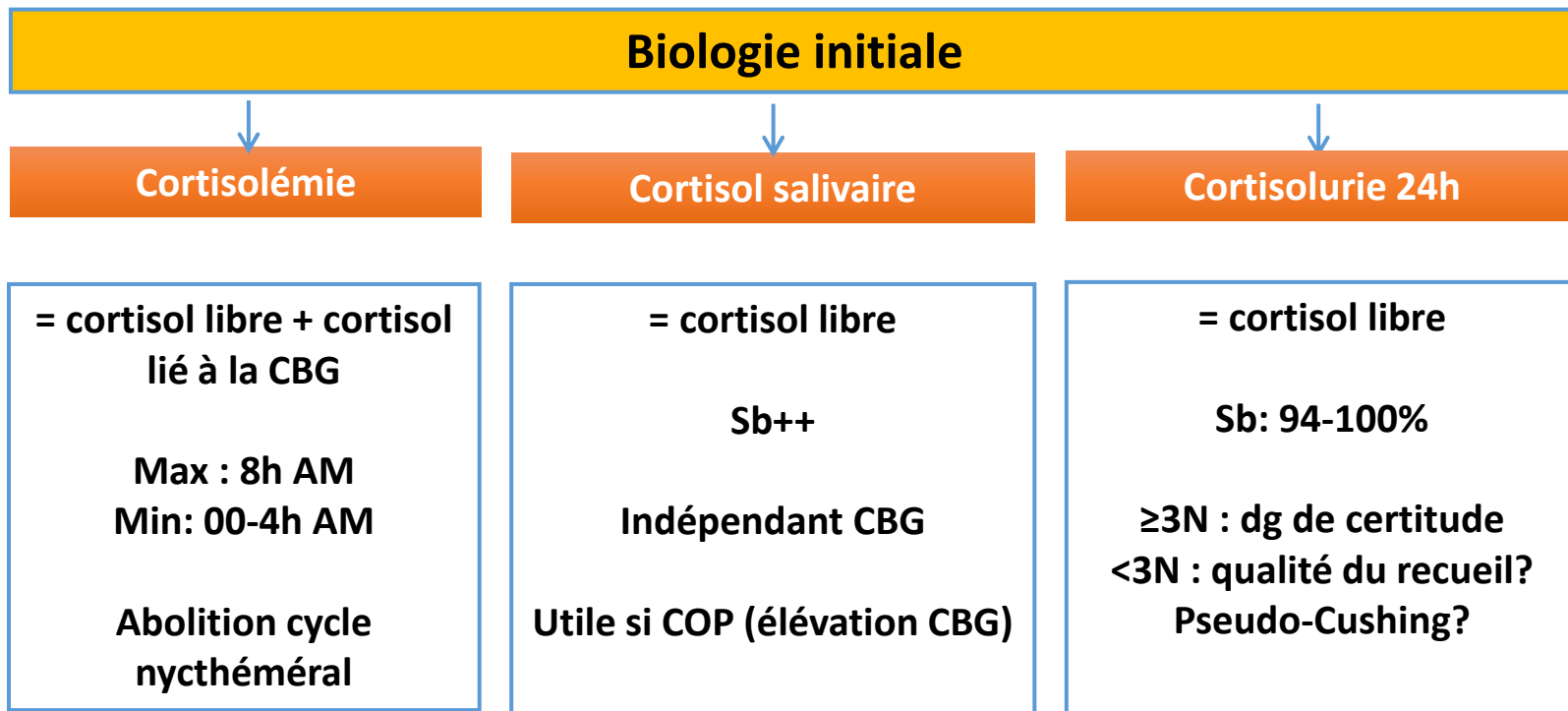
Sécrétion ectopique ACTH
(7-15%)

S cushing paranéo

- **K pulm petites cellules**
- **Tum Pancréatique**
- **Tum thymique**
- **Phéo**
- **K médullaire thyroïde**

Diagnostic positif (1)

- Cycle nyctéméral du cortisol : max 8h00, min 0 à 4h du matin



Diagnostic positif (2)

Dg de confirmation

Test de freinage minute++

= 1mg DXM 00h AM

Cortisolémie 8h AM

N: test (+) : <18-40ng/ml selon labo

Patho: test (-) : absence de freinage

Facile

Interactions (COP, inducteurs
enzymatiques)

Test de freinage faible

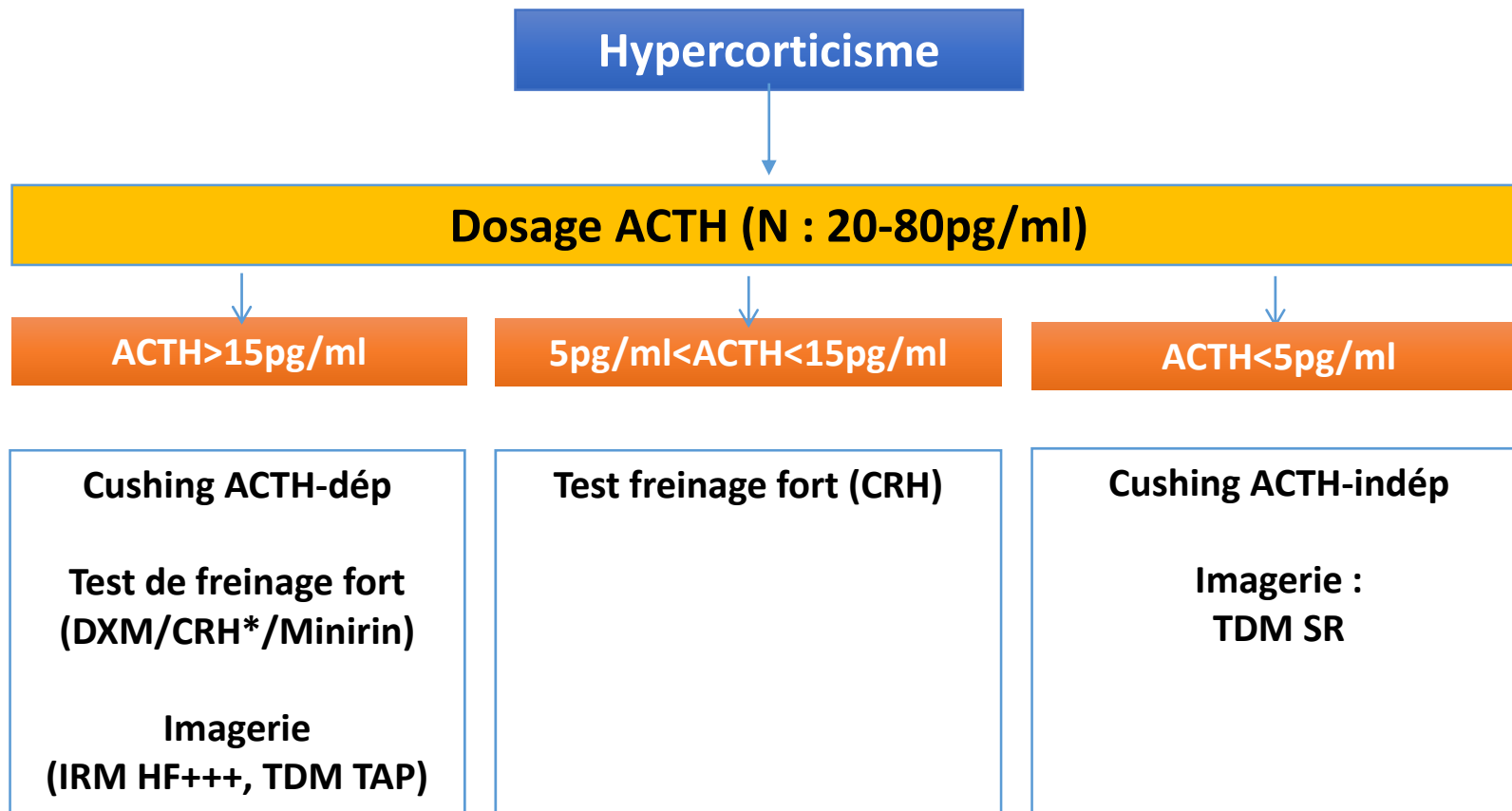
= 2mg DXM/j 48h

Cortisolurie 24h à J2

Plus difficile

Plus spécifique
2ème intention (si test minute (-))

Diagnostic étiologique (ACTH dépendant/indépendant?)



*CRH: corticotropin-releasing hormone = corticolibérine)

Causes rares d'HTA endocrinienne

- Tumeurs à rénine : Hyper réninisme primaire
 - Ap juxtaglomérulaire
 - Rénine/pro-rénine
 - Tableau d'hyper aldosaire
 - Diagnostic : TDM AP
 - Traitement = Chirurgie: HTA réversible
- Acromégalie (GH)
- Dysthyroïdie (TSH US)
- Hyperparathyroïdie (Calcium)

HTA réno-vasculaire : SAR

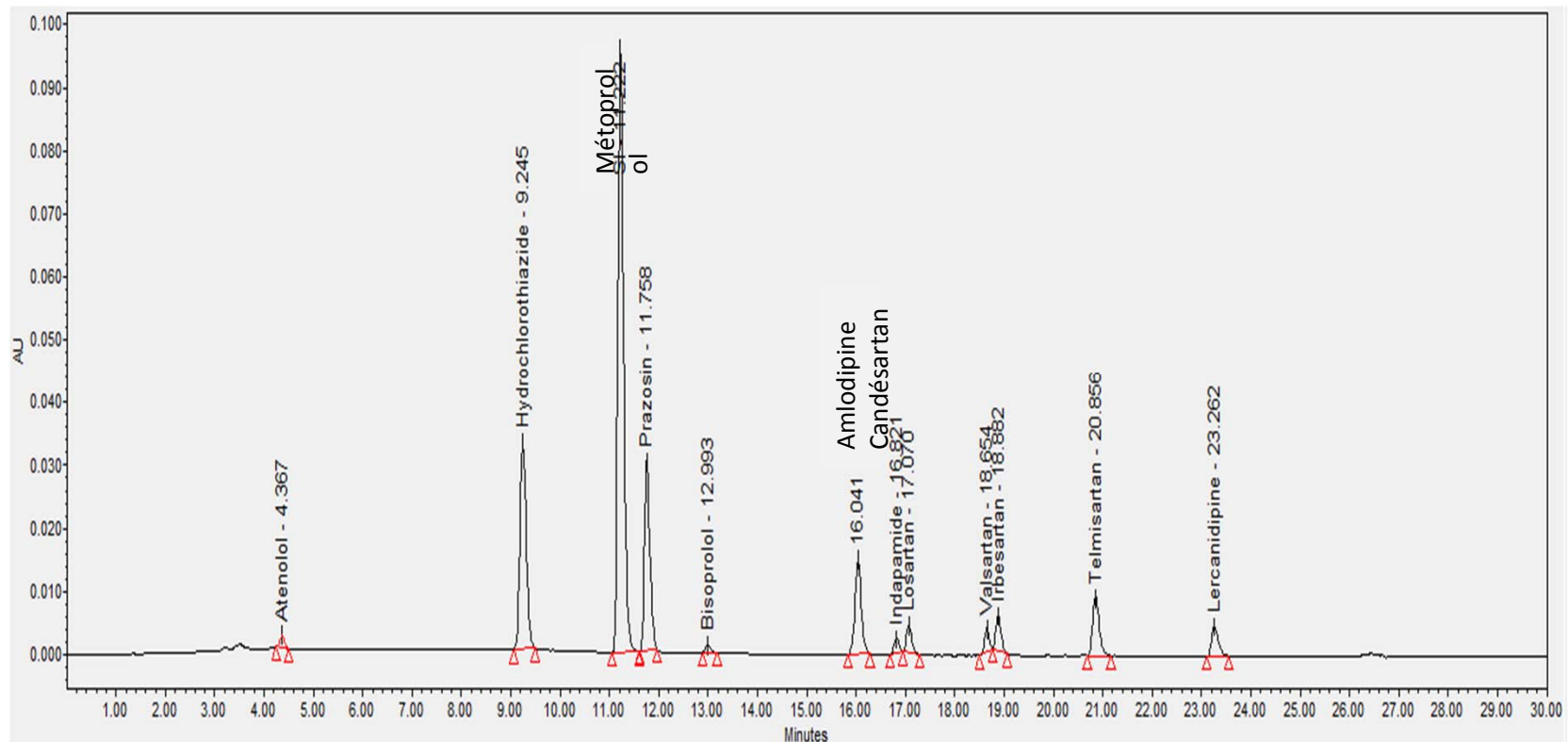
hypok⁺

alcalose métabolique

| COR | LOE | Recommendations for Renal Artery Stenosis |
|-----|------|---|
| I | A | SAR athéromateuse : traitement médicamenteux |
| IIb | C-EO | Le traitement endovasculaire peut être discuté si (1) SAR athéromateuse & échec du traitement médicamenteux (HTA réfractaire, dégradation DFG et/ou OAP itératif) (2) SAR sur DFM |

Dosage des antihypertenseurs

- Indication : observance thérapeutique / HTA résistante
- Tube sec
- HPLC

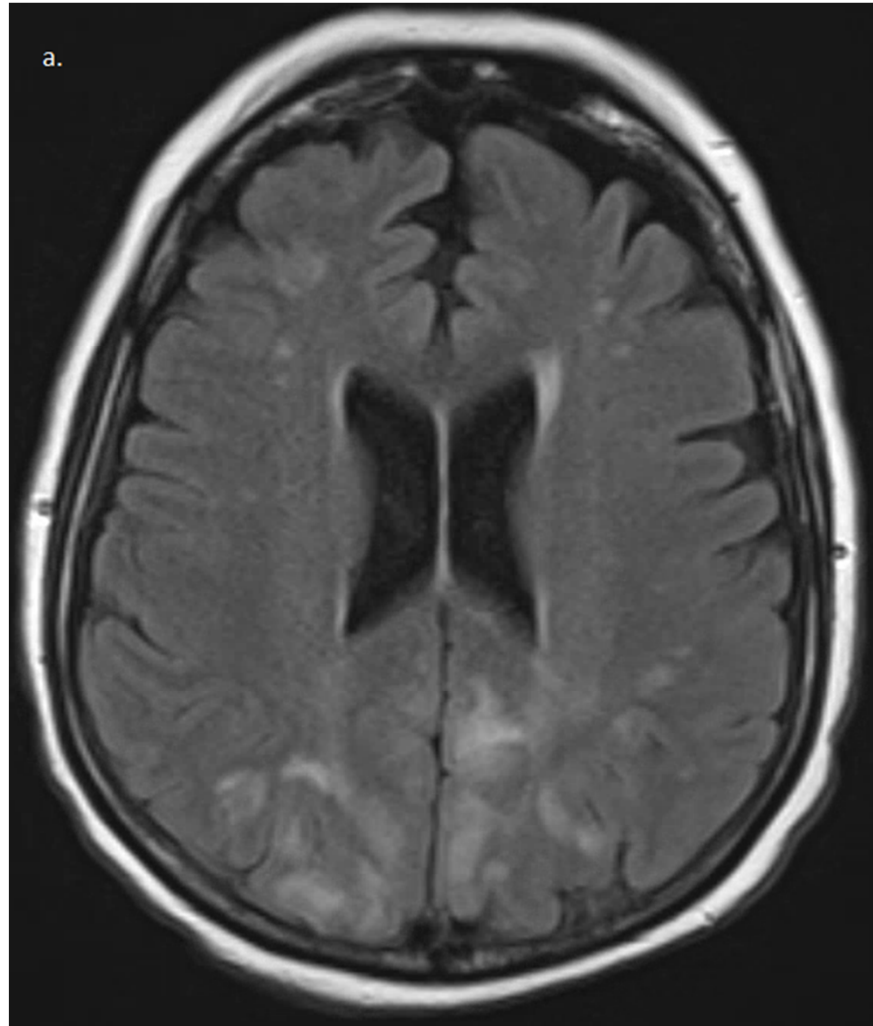


Cas clinique

- Femme de 67 ans, HTA, Diabète de type 2
- Arthrite septique / PTG : teicoplanine + rifampicine
- Traitement : irbesartan 300mg/j, HCTZ 25mg/j, nicardipine 50mg 2/j, urapidil 60mg 2/j, metformine 500mg 1/j, aspirine 100mg/j
- PA clinique : 164/63mmHg
- J6: HTA sévère (184/85mmHg) + céphalées + crise tonico-clonique généralisée
 - Créatinine : + 37%
 - Protéinurie : 5,8g/24h

IRM cérébrale : séquence FLAIR

(*fluid-attenuated inversion recovery*)



J6



J20

Mécanisme de cette HTA réfractaire?

- Dosage nicardipine plasmatique 5h après l'administration : indosable
 - seuil de détection : 2ng/ml
 - concentration attendue : 20-100ng/ml
- Interaction rifampicine – nicardipine
- Via CYP450 3A4
- Mécanisme envisagé: inefficacité de la nicardipine par induction enzymatique par la rifampicine

Surveillance TRT antihypertenseurs

- Kaliémie → diurétiques, BSRA (IEC/ARA2)
 - Hypo K : thiazide, furosémide
 - Hyper K : spironolactone, IEC, ARA2
- Fonction rénale → diurétiques, BSRA (IEC/ARA2)
 - IR fonctionnelle : diurétiques
 - Majoration créatininémie $\geq 20\%$ sous BSRA
 - arrêt TTT
 - SAR ?

Conclusions

- Bilan biologique limité en première intention
- Biologie guidée par la clinique et les résultats du bilan initial
- Précautions / interactions des anti-hypertenseurs
- Hypokaliémie → hyperaldo I
- HTA sévère symptomatique → phéo
- Surveillance K et DFG pour diurétiques et BSRA