



# Diagnostic biologique dans l'HTA – Formes secondaires

Dominique Stephan  
HTA & maladies vasculaires  
CHRU Strasbourg



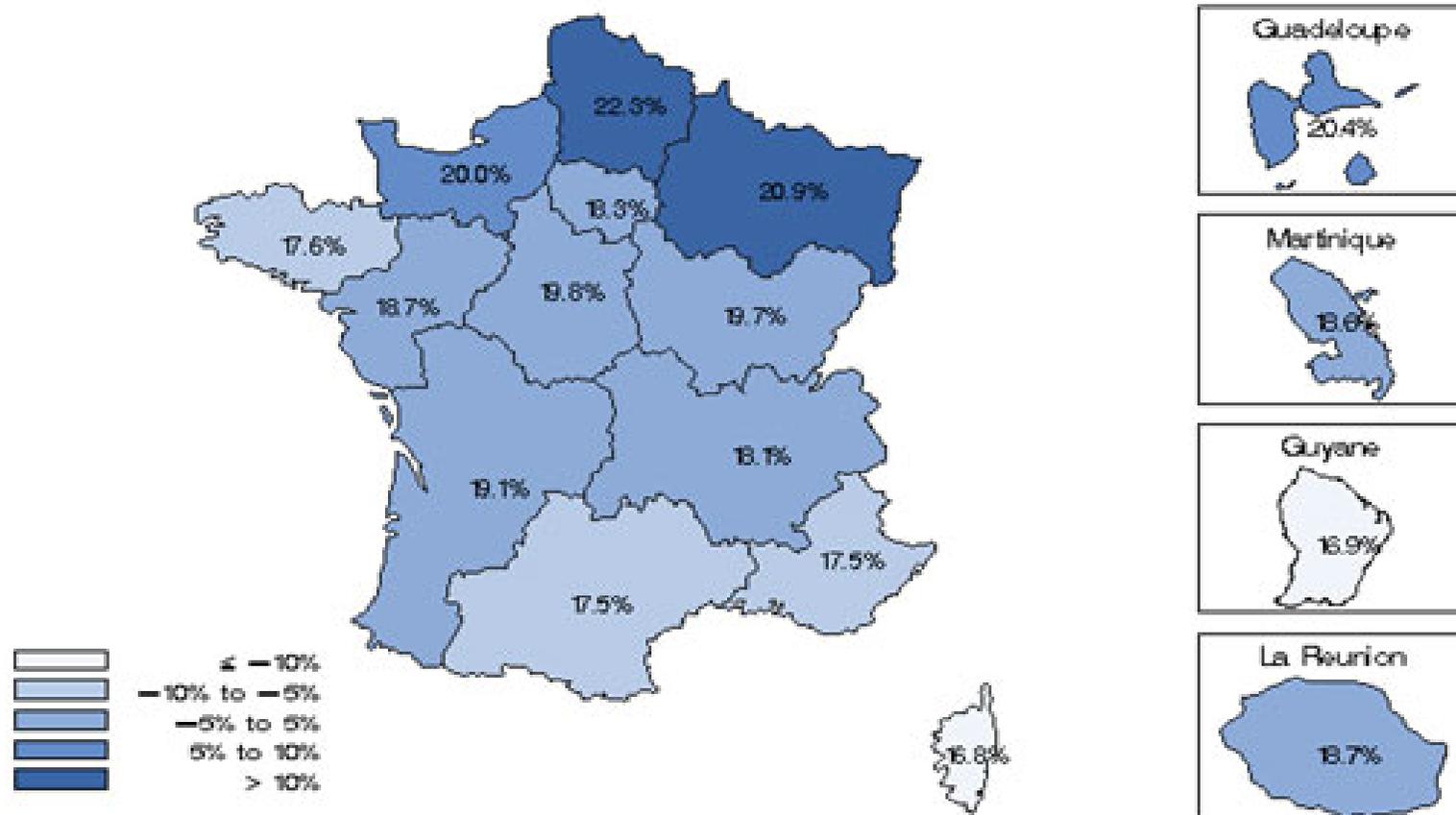
# HTA définition

- 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),  $\frac{1}{2}$  cardiopathies ischémiques (IDM).

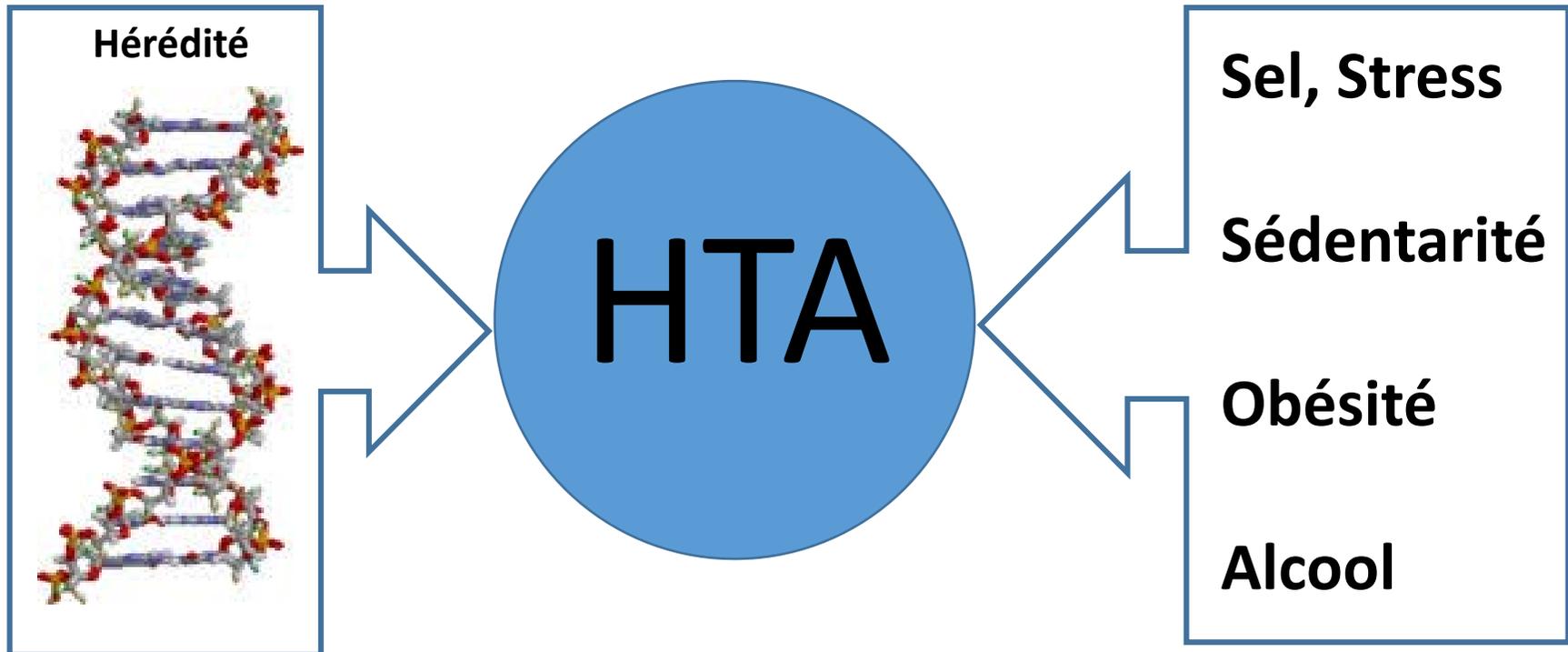
# HTA prévalence

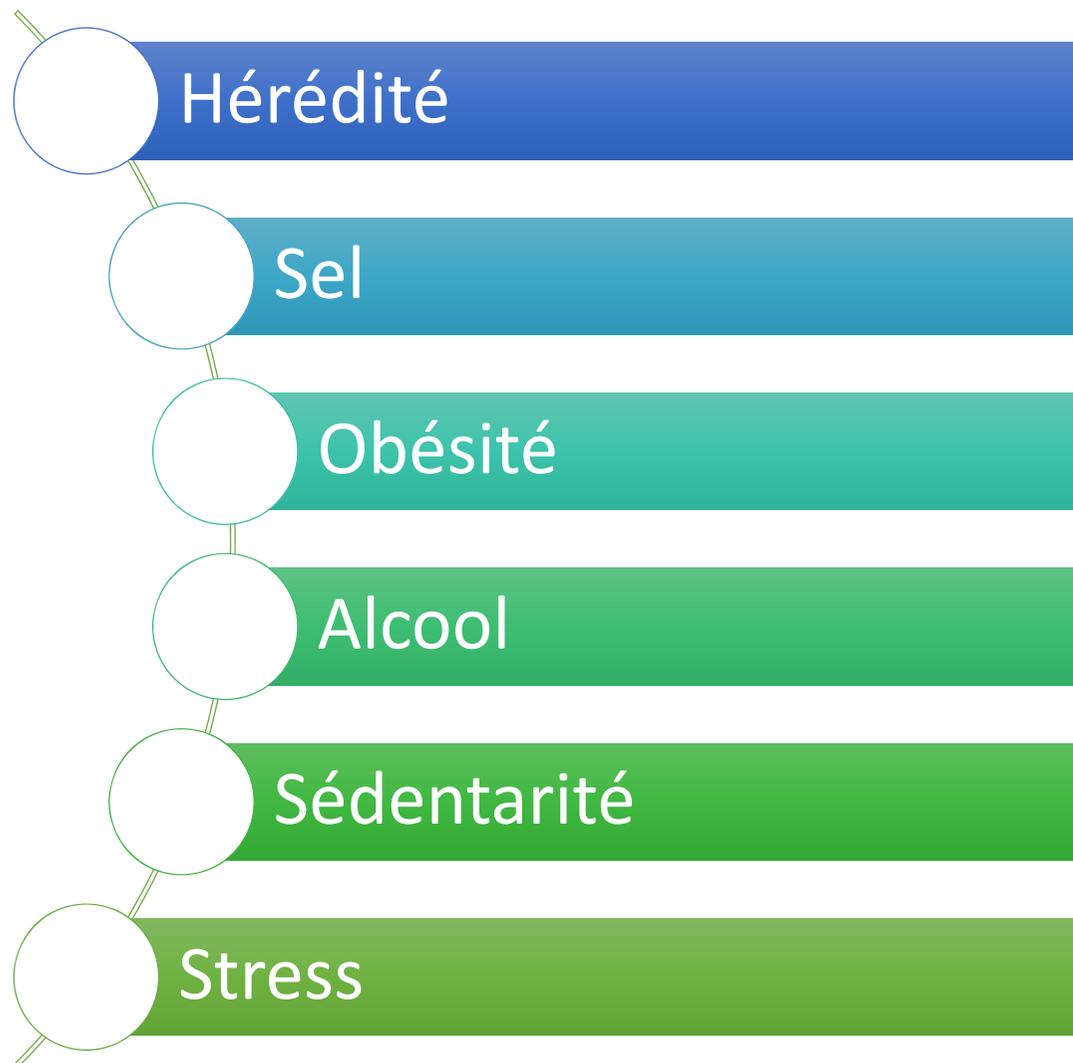
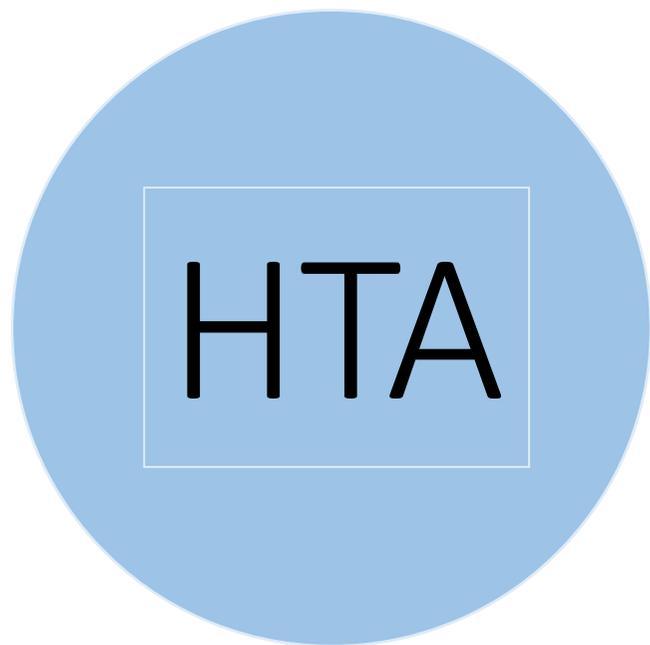
- Etude nutrition santé (ENNS): 31% d'HTA chez les 18-74 ans en France en 2008
  - Prévalence du TRT anti-hypertenseur: 12,2 millions de patients en France (18,6% de la population générale) en 2014 (Cnamts).
  - Instauration d'un TRT chez 1,2 millions de patients/an (Cnamts 2014)
- plus de 12 millions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

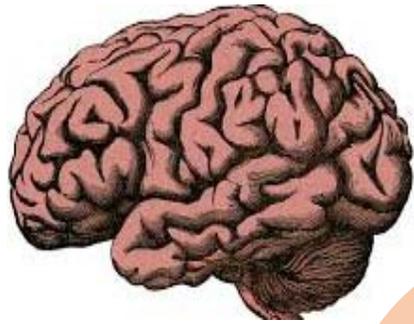
# Gradient géographique de l'HTA



# Causes de l'HTA

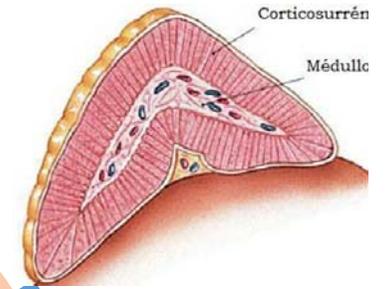






**SNV**

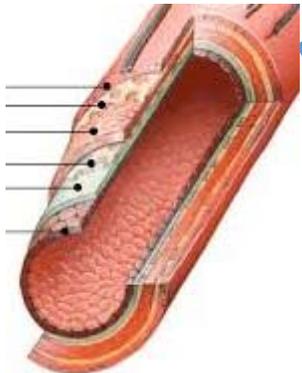
Catécholamines  
NAD, AD



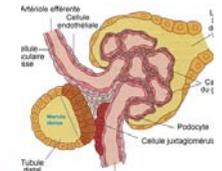
**Aldostérone**  
**Cortisol**  
**Catéchol.**

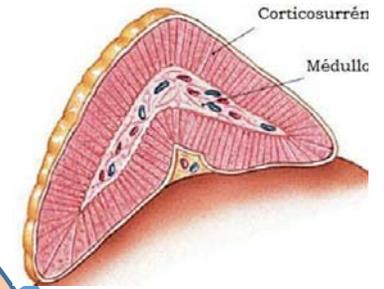
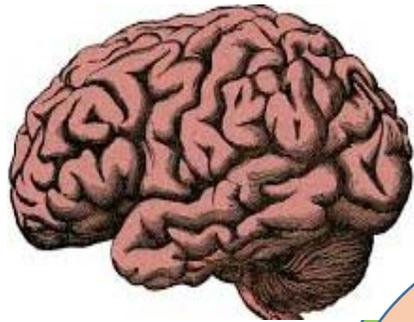
**HTA**

**Artère**  
**NO, BK,**  
**PGs, ET**



**DFG**  
**Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>**  
**rénine**





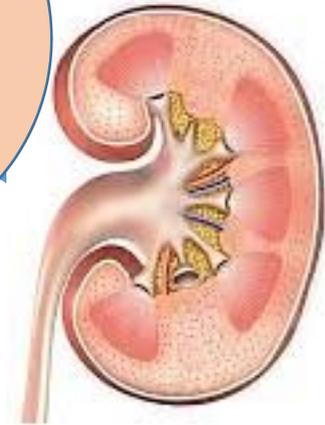
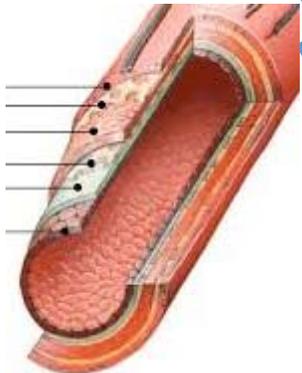
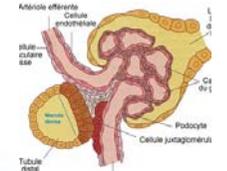
**SNV**  
Catécholamines  
NAD, AD

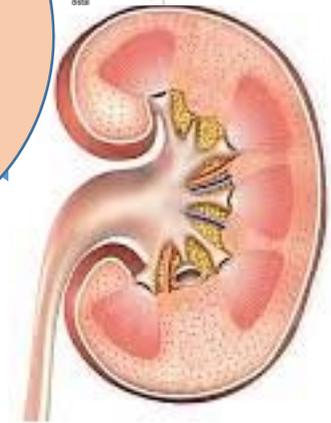
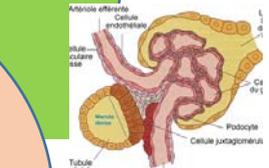
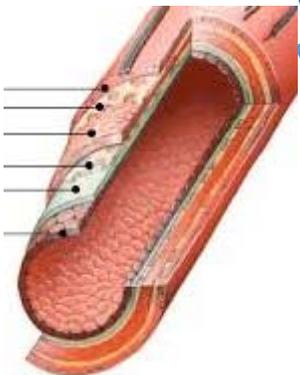
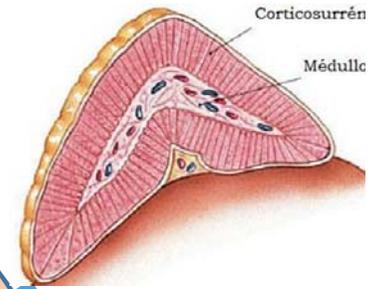
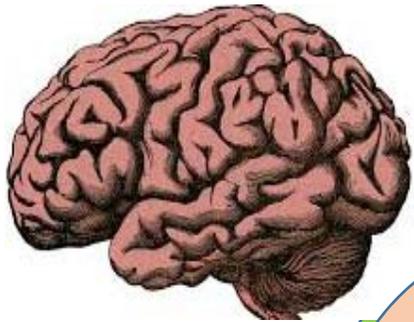
**Aldostérone  
Cortisol  
Catéchol.**

**HTA**

**Artère**  
NO, BK,  
PGs, ET

**DFG**  
Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>  
rénine





S  
Caté  
M

Art  
NO,  
PGs

one  
l  
l.

G  
K<sup>+</sup>  
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
  - $\mu$ 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**

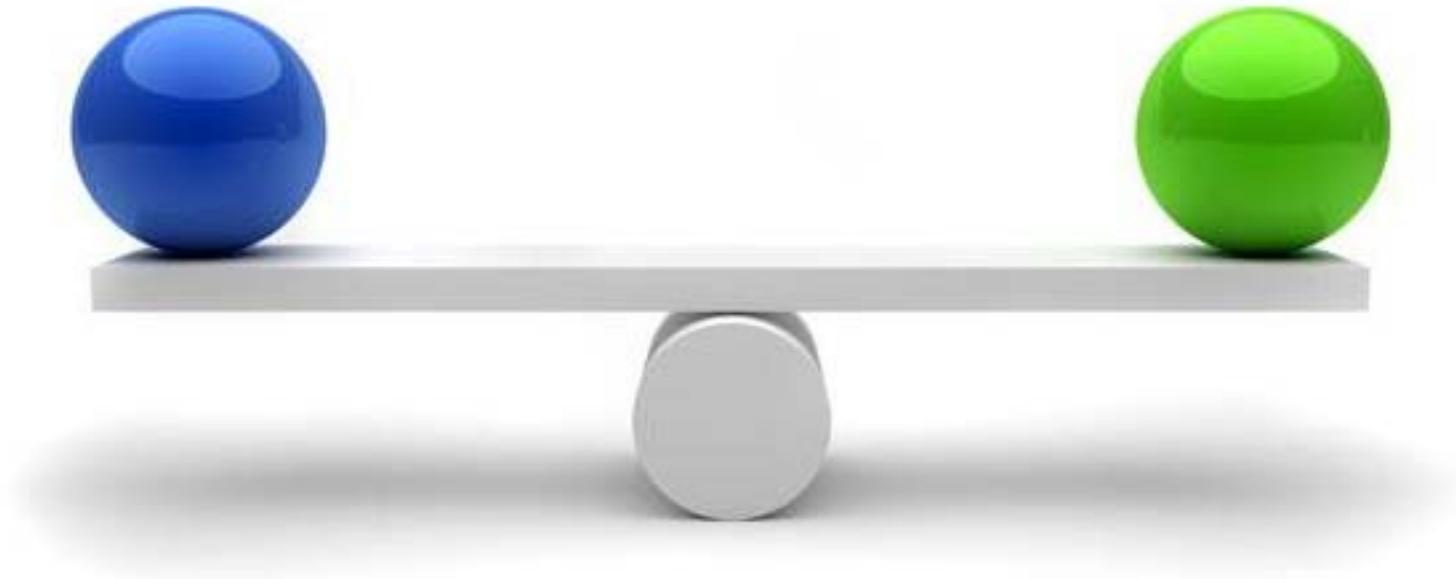
# HTA essentielle vs secondaire?

"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<sup>+</sup>)

# 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<sup>ère</sup> cause d'HTA 2<sup>re</sup> (6%)

- Adénome de Conn
- Hplasia Idiopathique SR
- HMnCorticisme Fam

Sténose art. rénale  
- athéromateuse  
- Dys fibro musc

Coarctation  
aortique

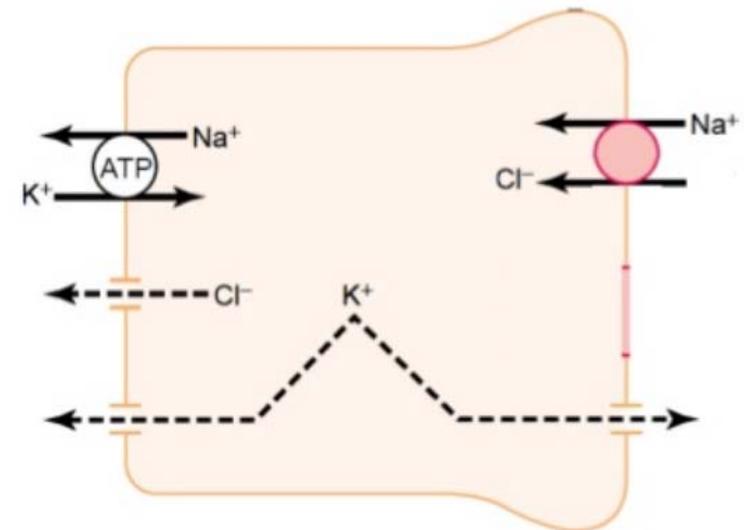
# Hyperminéralocorticisme (aldostéronisme) I

HTA  
Hypokaliémie  
Rénine basse  
Aldostérone augmentée

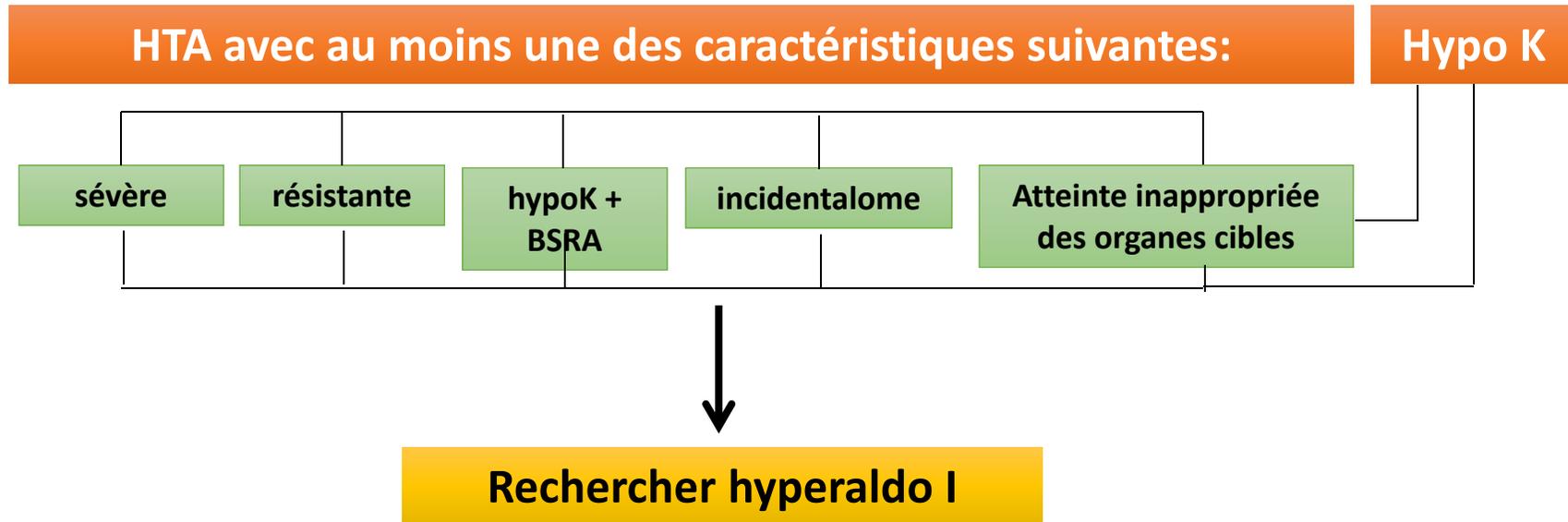
## Comportement rénal du K, Régulation par l'aldostérone

- liaison aldo - R mineralocorticoide
- translocation nucléaire H-R
- transcription gène Na/K-ATPase
- réabsorption Na<sup>+</sup>, 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<sup>+</sup> (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**

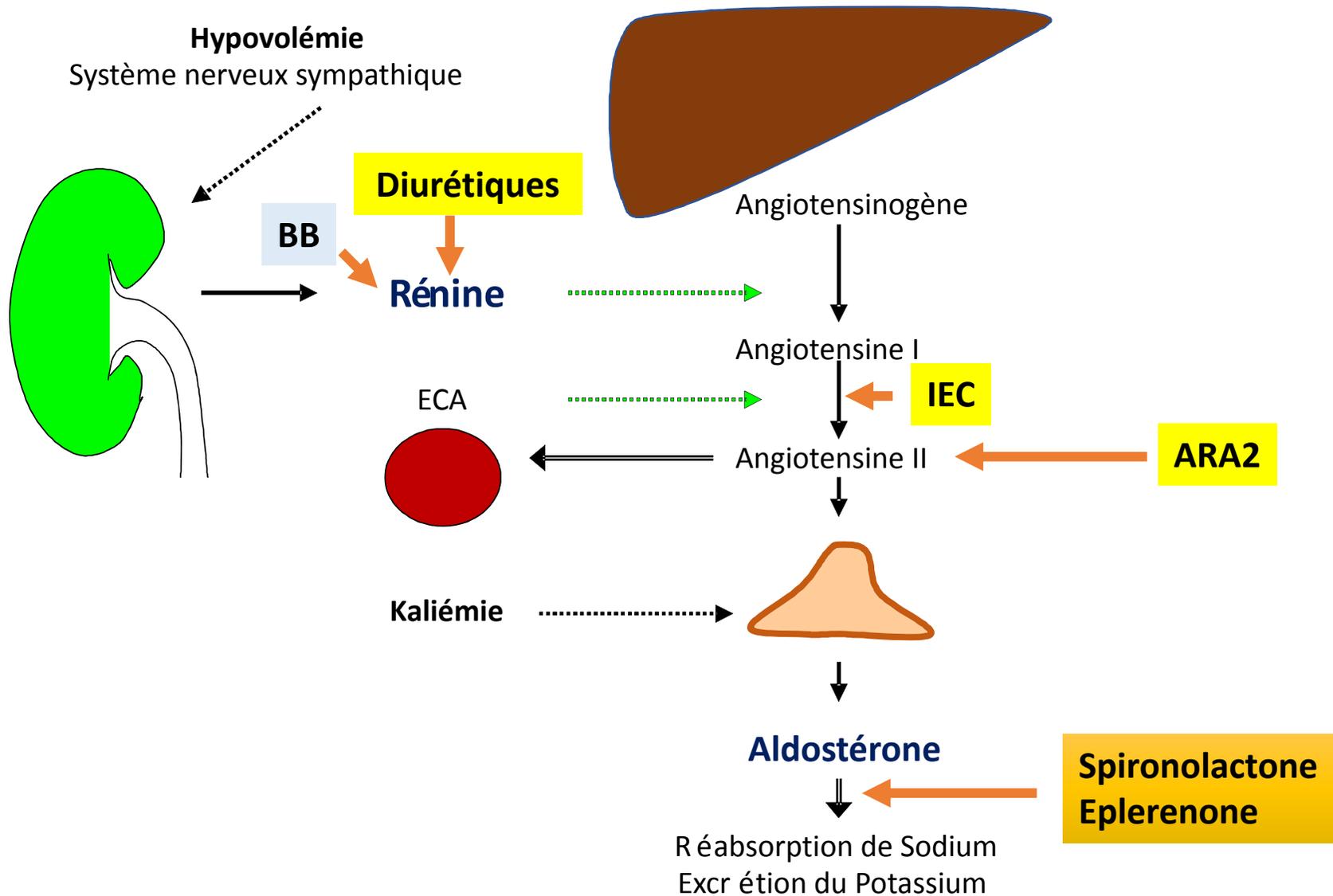
- $U_{Na} = 75-150\text{mmol/j}$
- $U_K = 40\text{mmol/l}$
- En règle pas d'inversion du rapport  $U_{Na/K}$

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

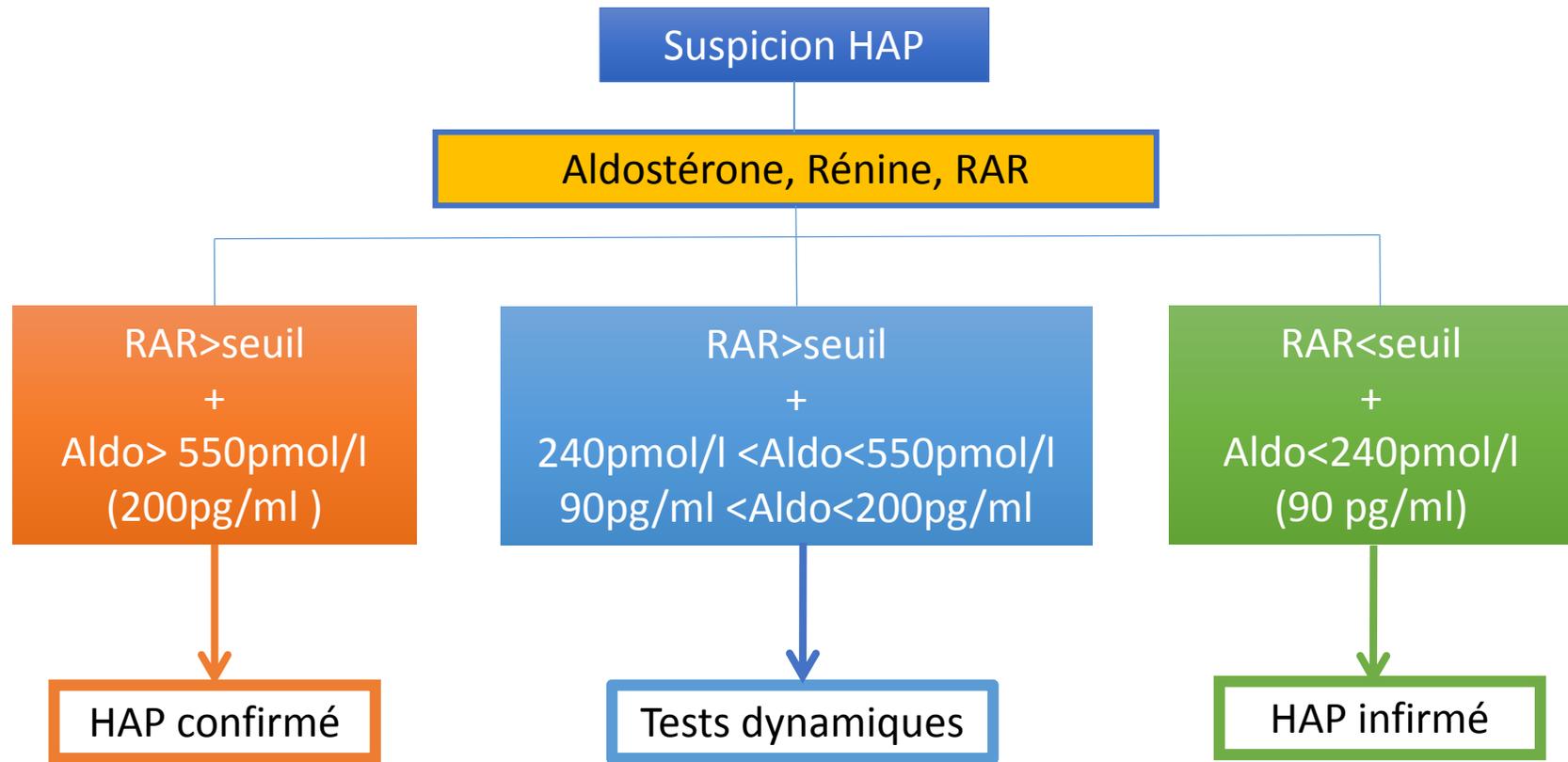
- **Traitement anti-HTA +++ (source d'interférences) :**

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

# Interactions dosages/antihypertenseurs



# RAR = 1<sup>ère</sup> 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

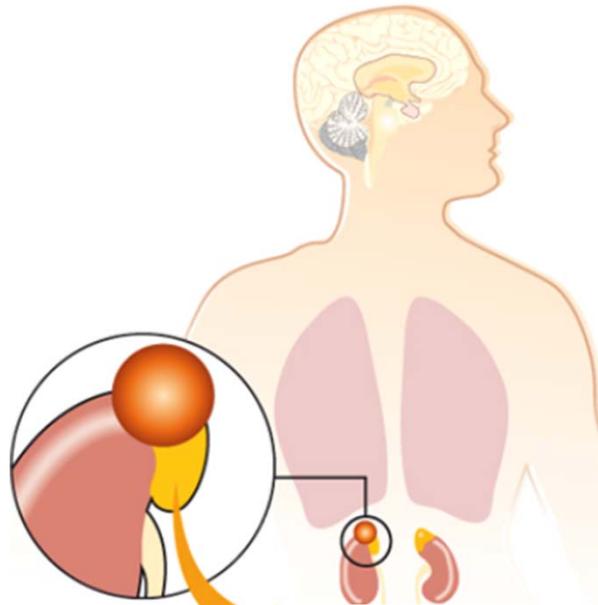
**Hyperplasie idiopathique des SR**  
SR épaissies, irrégulières voire normales,  
Bilatérales

**Sécrétion latéralisée?**

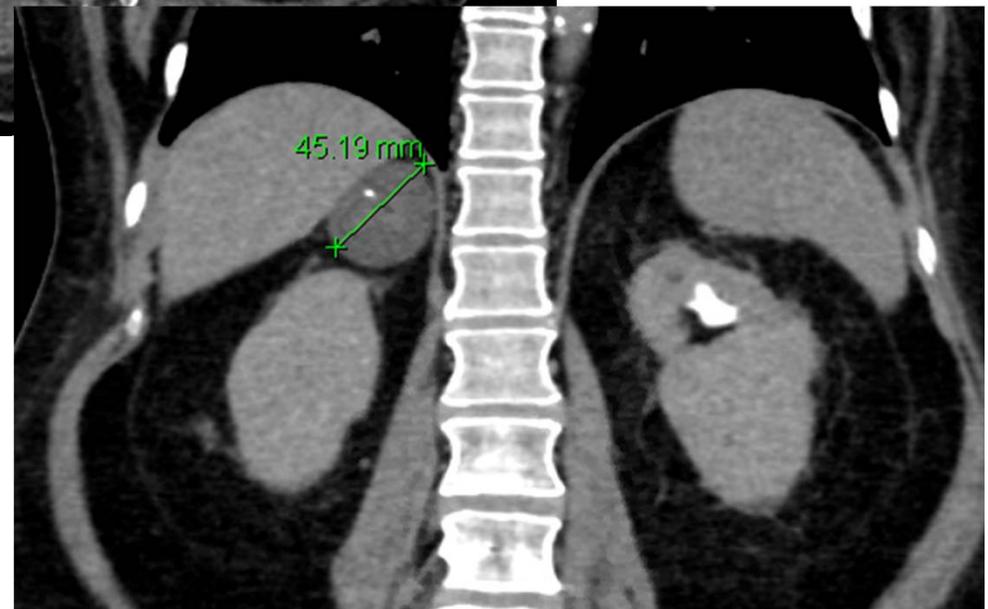
**KT bilatéral vv. Surrénales (optionnel)**

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

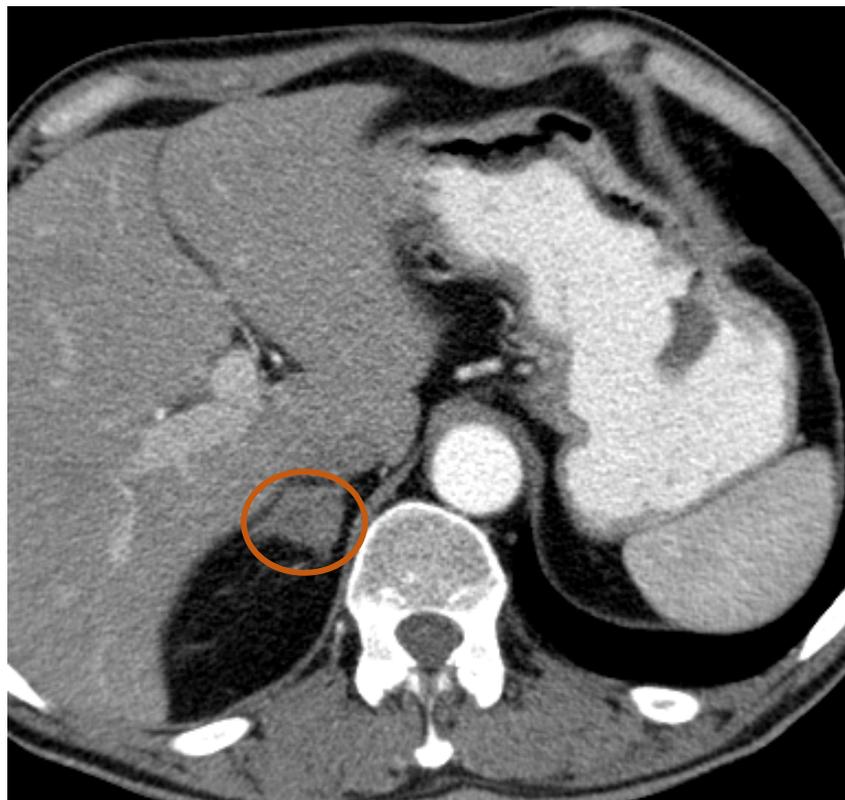




Aldo/Cortisol



# 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<sup>+</sup>
  - meilleur résultat si:
    - Age <50-55ans
    - HTA <5 ans
    - Bonne réponse à la spironolactone
    - Hypersécrétion latéralisée
- **Ttt Médical**
  - spironolactone

## Hyperplasie idiopathique SR

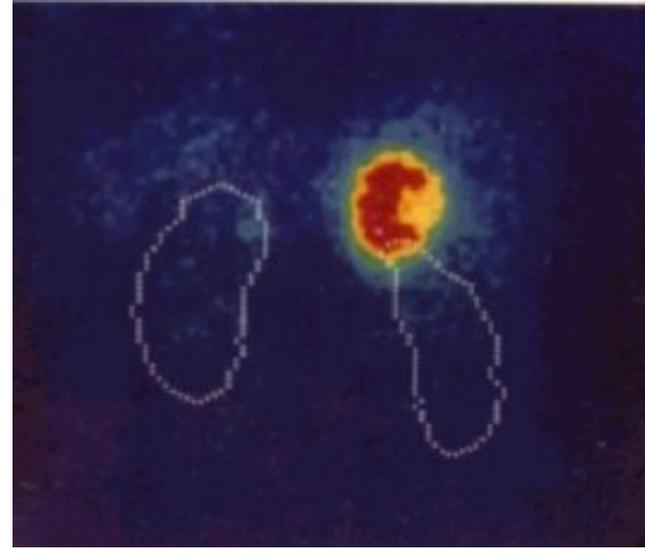
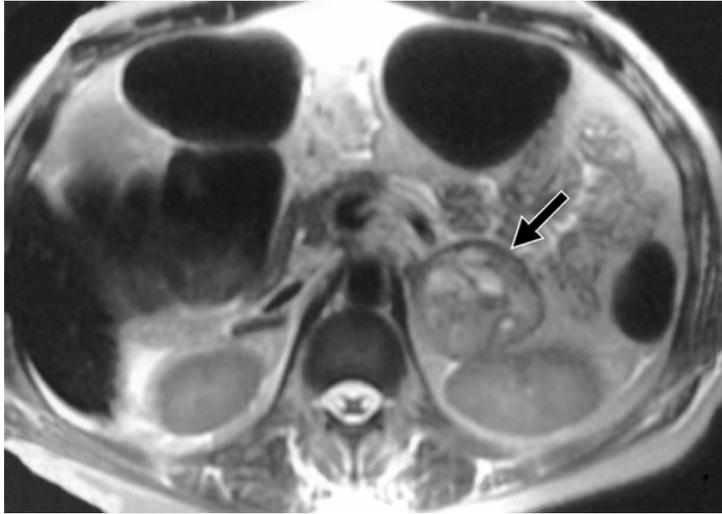
- **TRT Médical**
  - spironolactone+
  - spiono>amiloride>éplerenone
  - + HCTZ, ICa

# Hyper aldo. primaires monogéniques

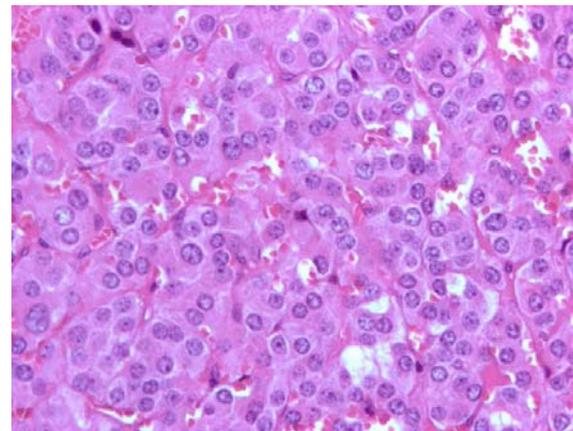
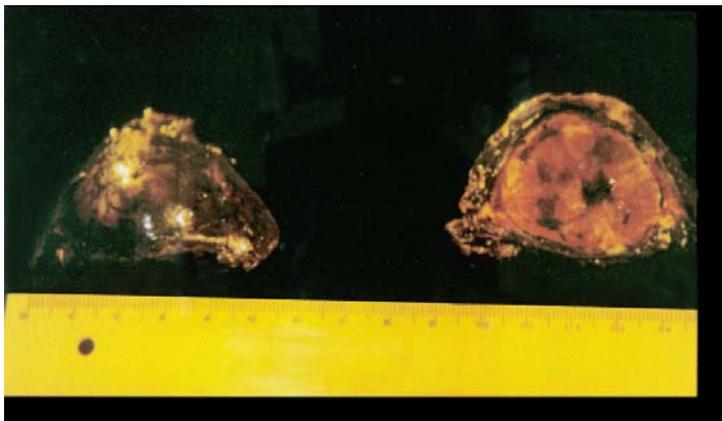
- Familiales, AD; 10% des HAP
- **FH type 1** = Glucocorticoid Remediable Aldosteronism (GRA)  
hyperaldostéronisme suppressible par la dexaméthasone.
  - gène hybride CYP11B1/CYP11B2 de l'aldostérone synthase - 11 hydroxylase (chromosome 8)
  - Aldo sous ctrl ACTH (freinable par GcC : DXM)
  - 0,3% -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<sup>§</sup>+++**  
(Sb 88%; Sp 99%)

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

**PET TDM F-DOPA\***

<sup>§</sup>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

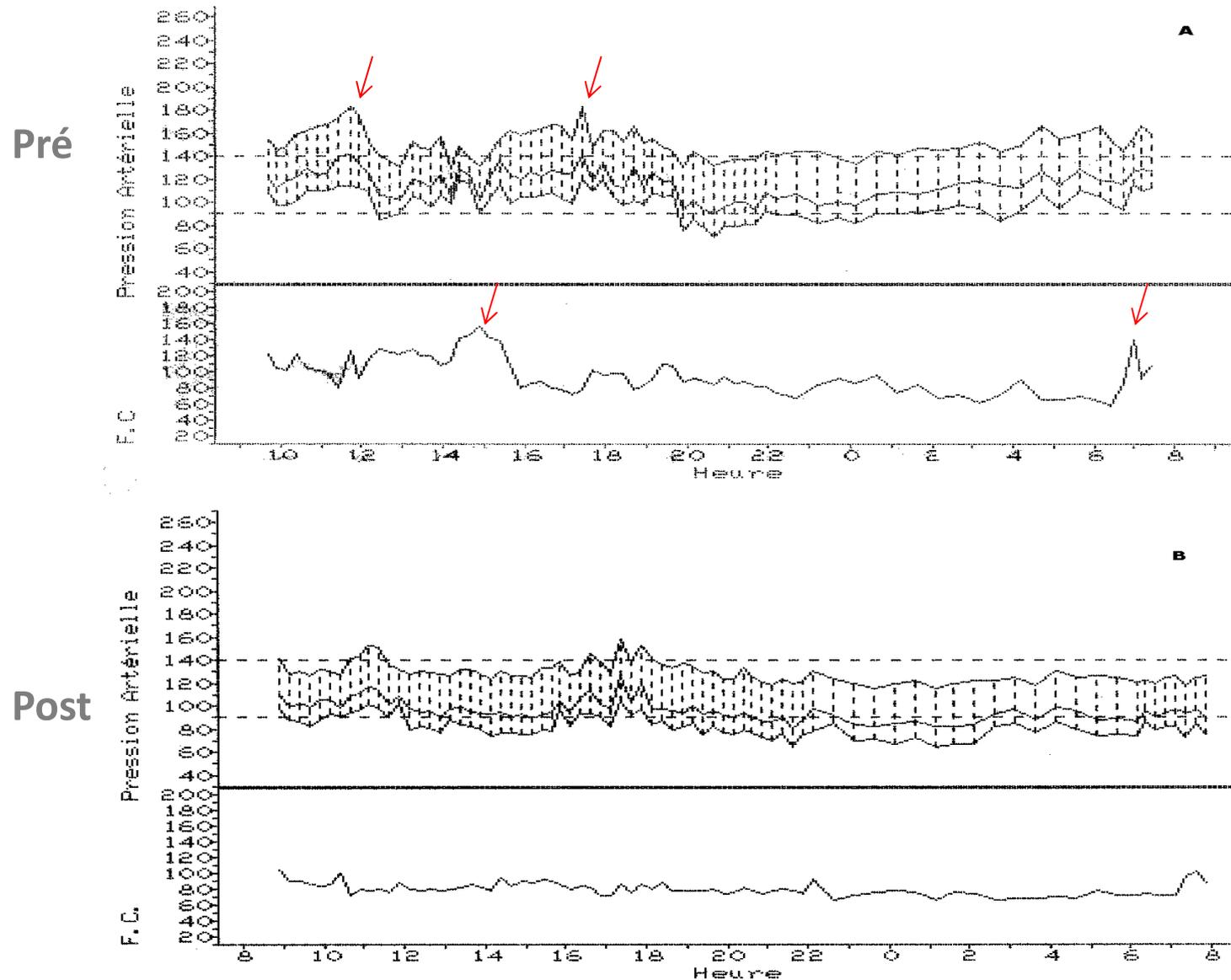
<i>Tests</i>	<i>sensibilité</i>	<i>spécificité</i>
<b>Métanéphrines plasm.</b>	97-99 %	82-96 %
Catécholamines plasm.	69-92 %	72-89 %
Catécholamines urin.	74-79 %	91-96 %
Métanéphrines urin.	60-88 %	89-97 %
VMA	46-77 %	86-99 %
<b>Rapport méta/créatinine urin.</b>	100 %	98 %

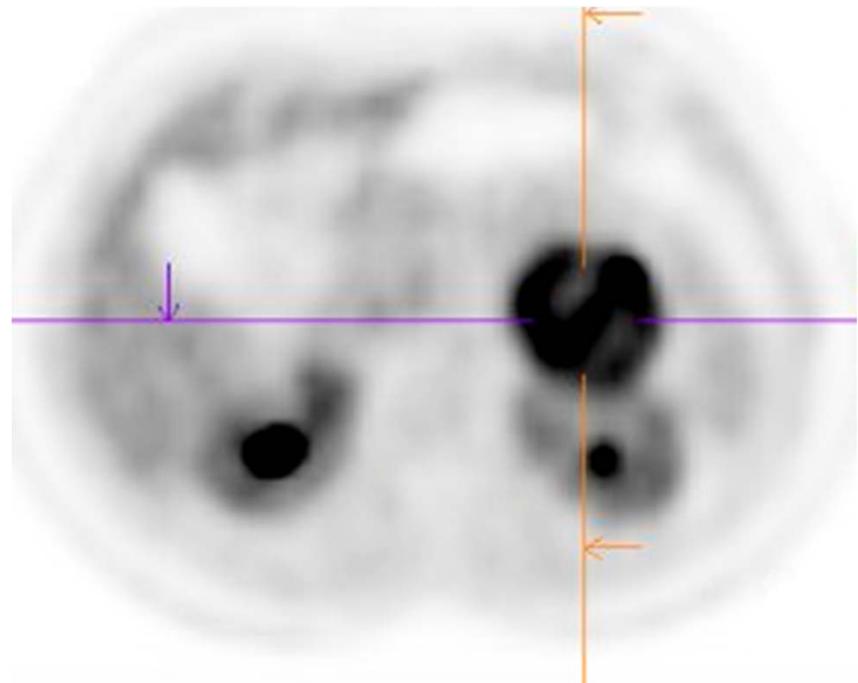
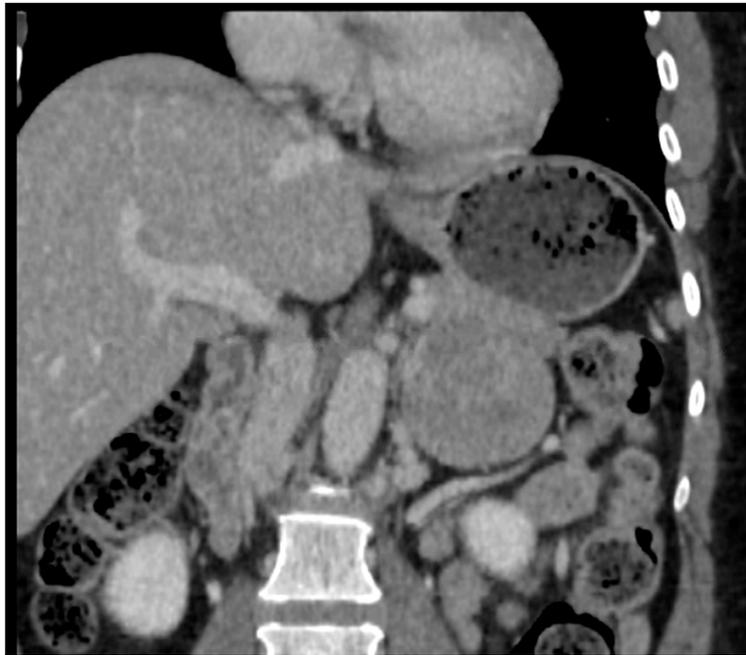
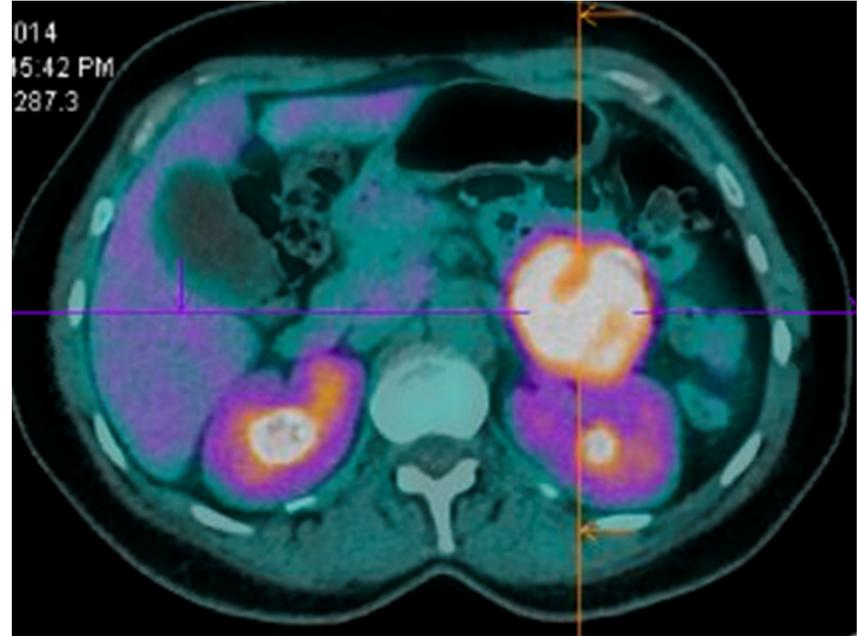
Eisenhofer et al., N Engl J Med 1999; Héron et al., Ann Intern Med 1996; Lenders et al. JAMA 2002; Kudva Y et al. Sawka et al. Eisenhofer G et al. J Clin Endocrinol Metab 2003; Unger N. Eur J Endocrinol, 2006; Guller U et al, Ann Surg, 2006

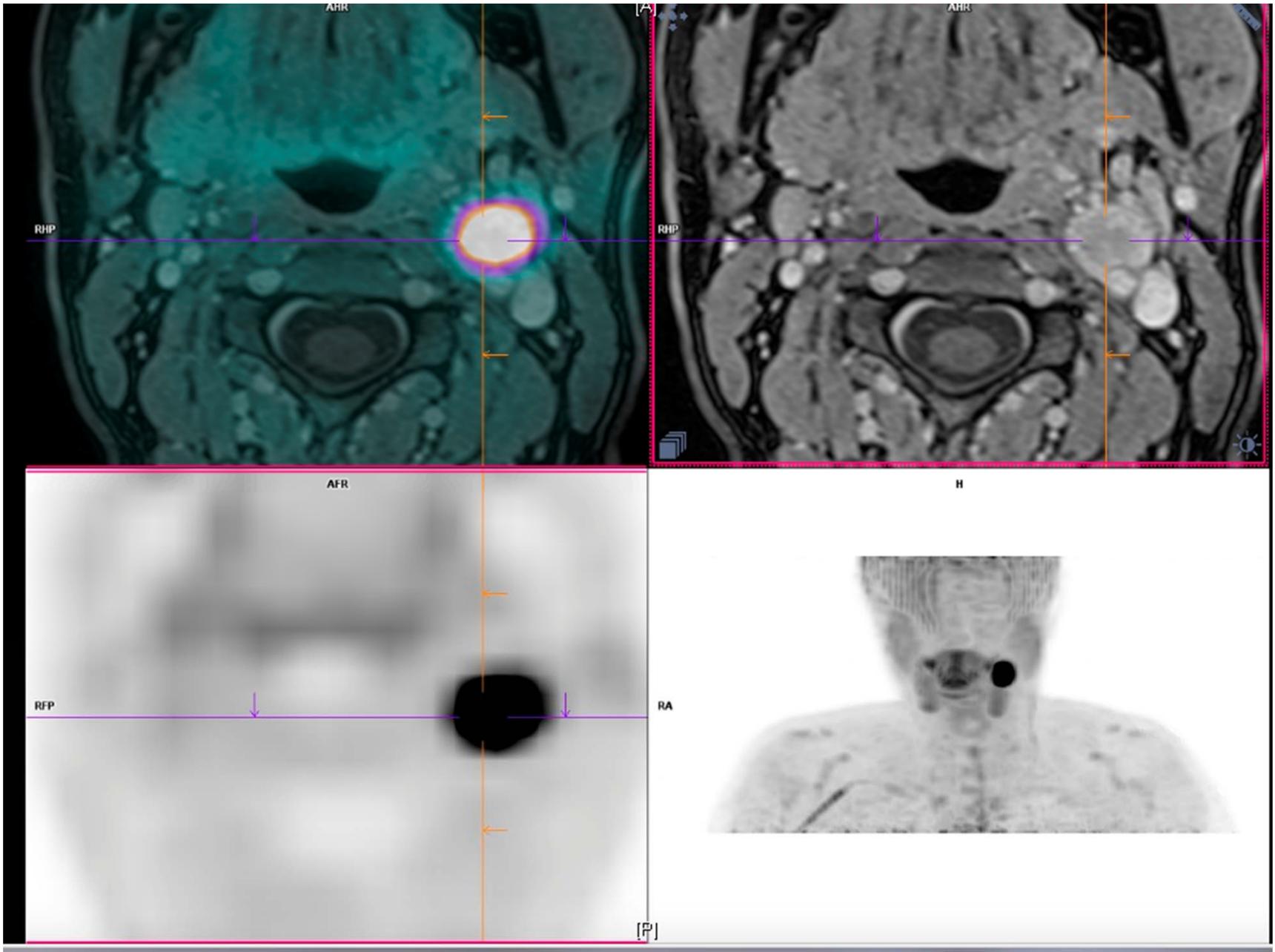
# Quid de la chromogranine A ?

- 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<sup>er</sup> signe d'évolution vers la malignité

# Phéo: MAPA pré et post opératoire







# Paragangliome paracoeliaque : organe de Zuckerkandl



Angioscanner



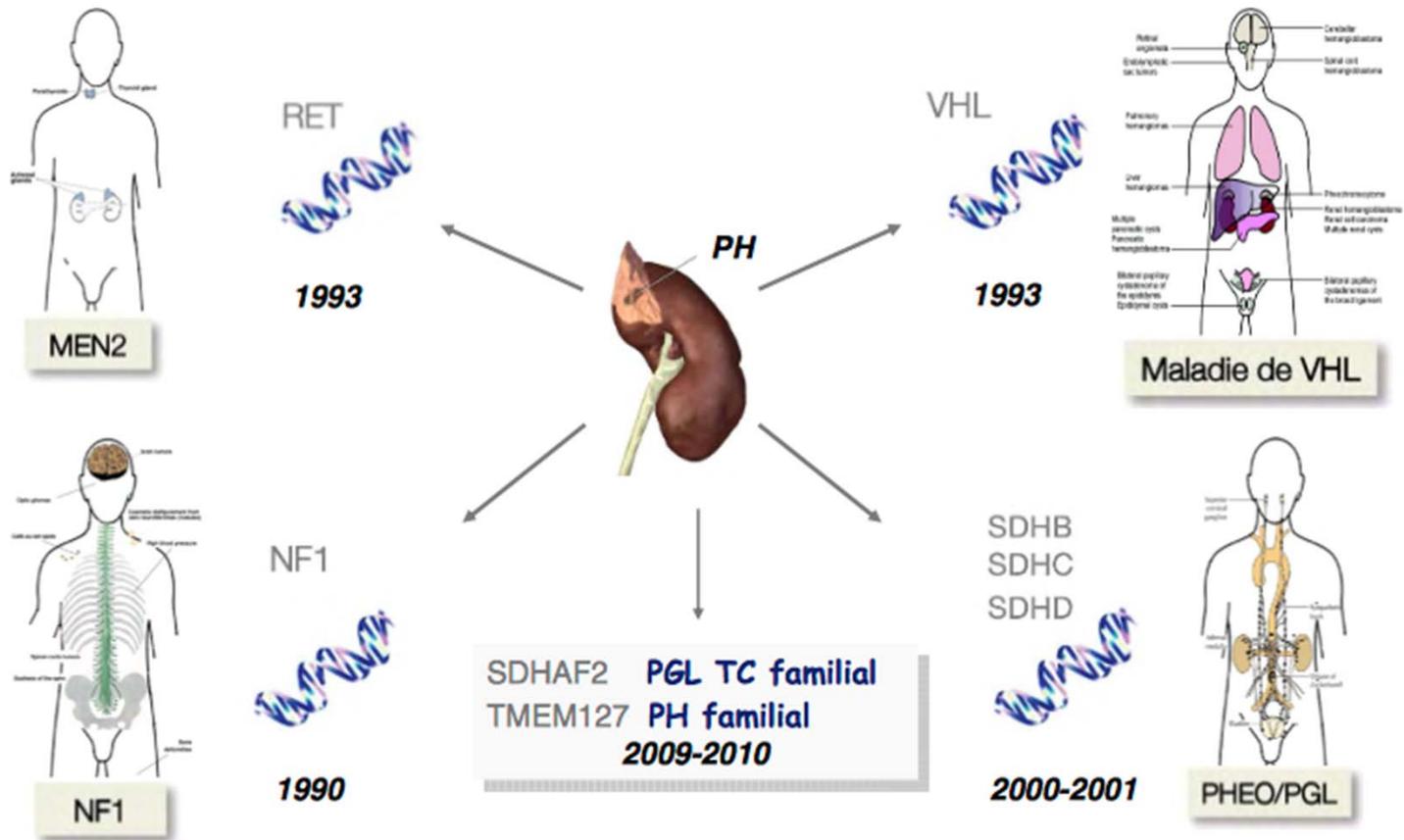
Scintigraphie MIBG

# 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  $\Delta g$  : 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

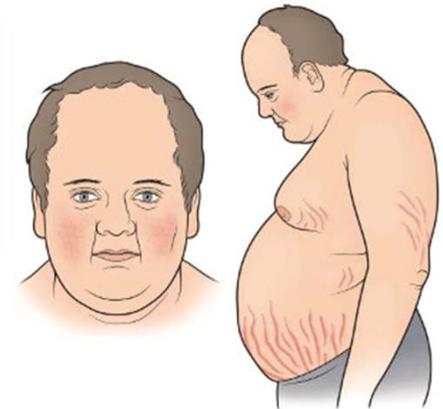
# Enquête génétique (2)



# 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<sup>+</sup>

## Syndrome de Cushing

ACTH-indépendant  
(20-25%)

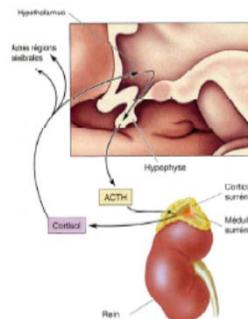
**Cortico SR**

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

ACTH-dépendant = Maladie  
de Cushing (60%)

**Hypophysaire**

**Adénome**



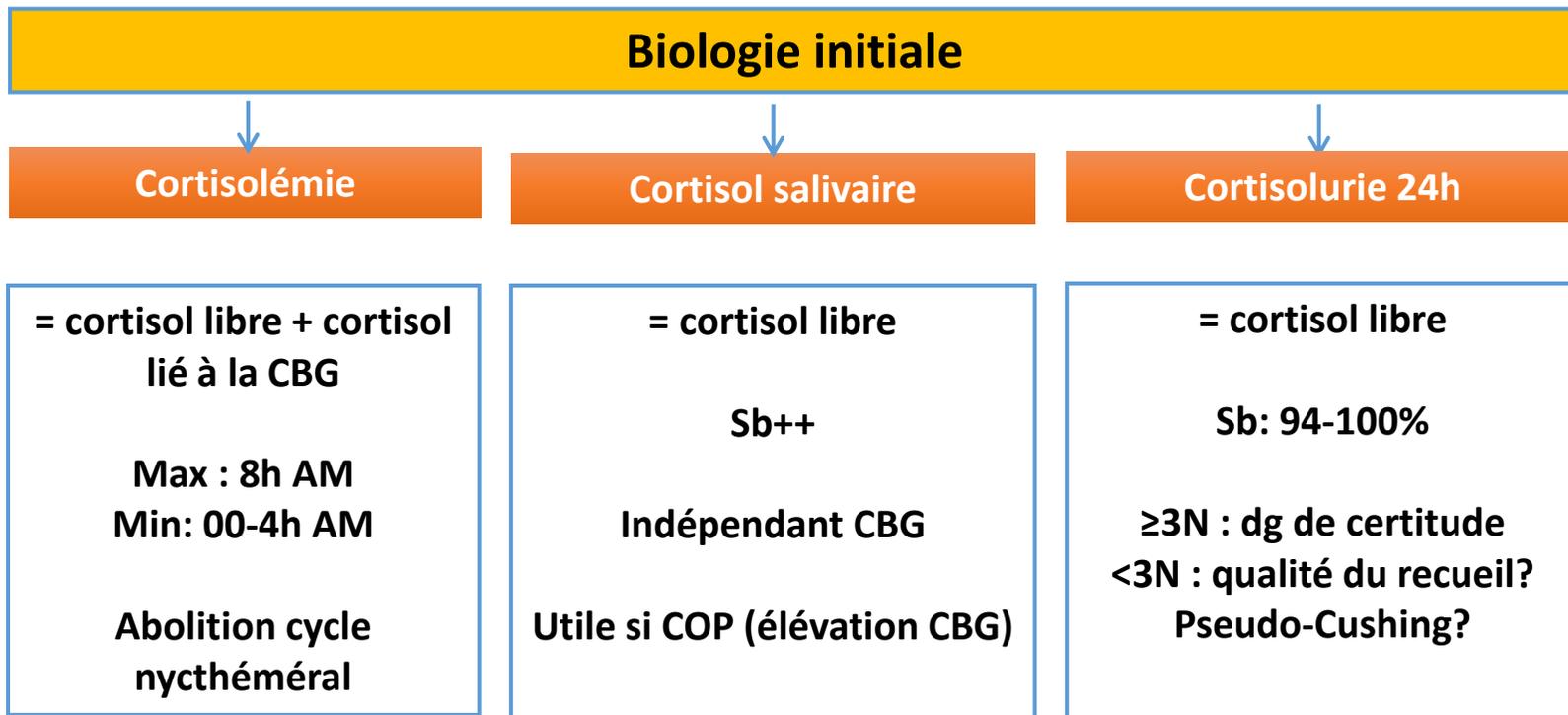
Sécrétion ectopique ACTH  
(7-15%)

**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

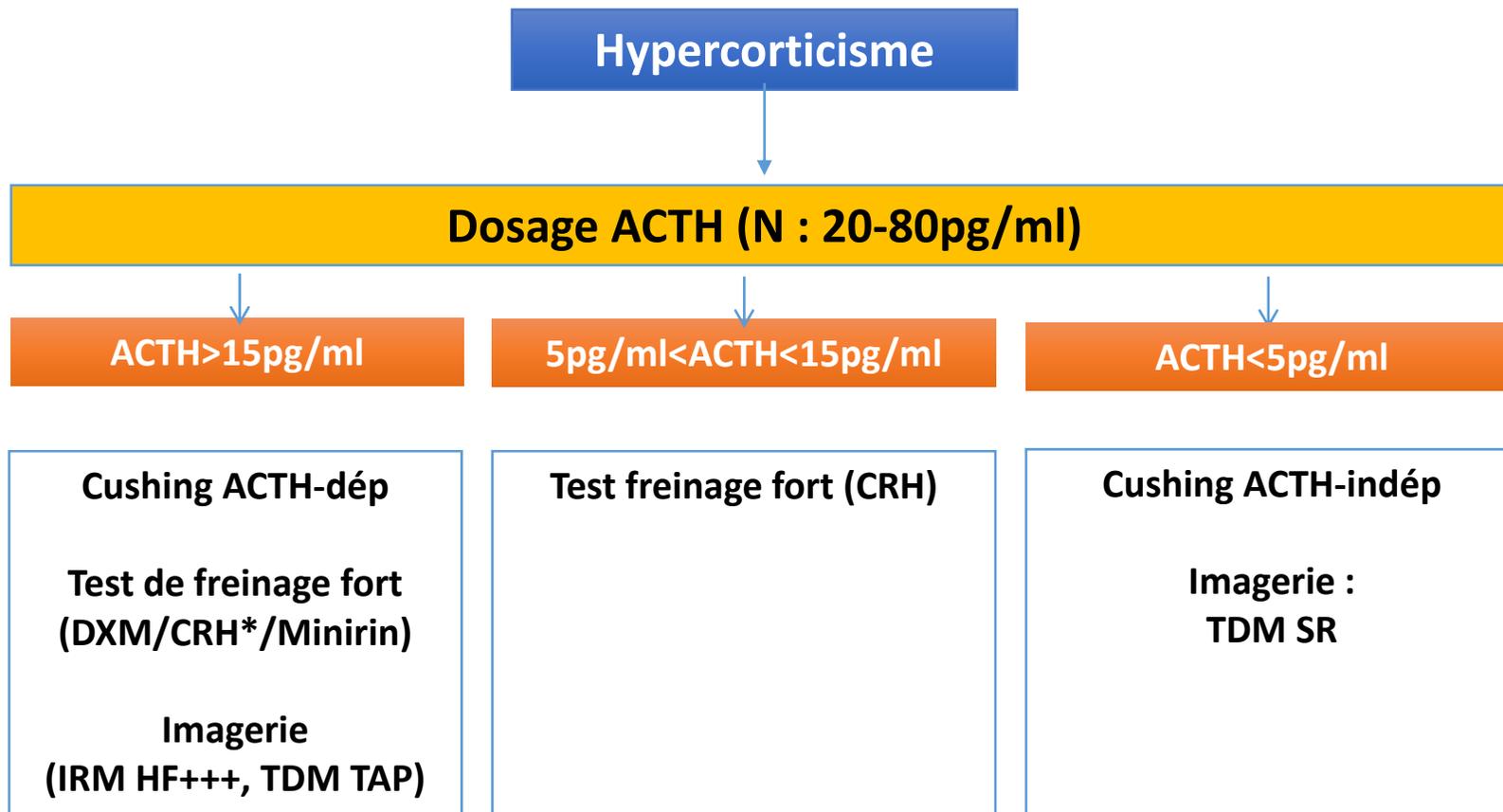
= 2mg DXM/j 48h

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

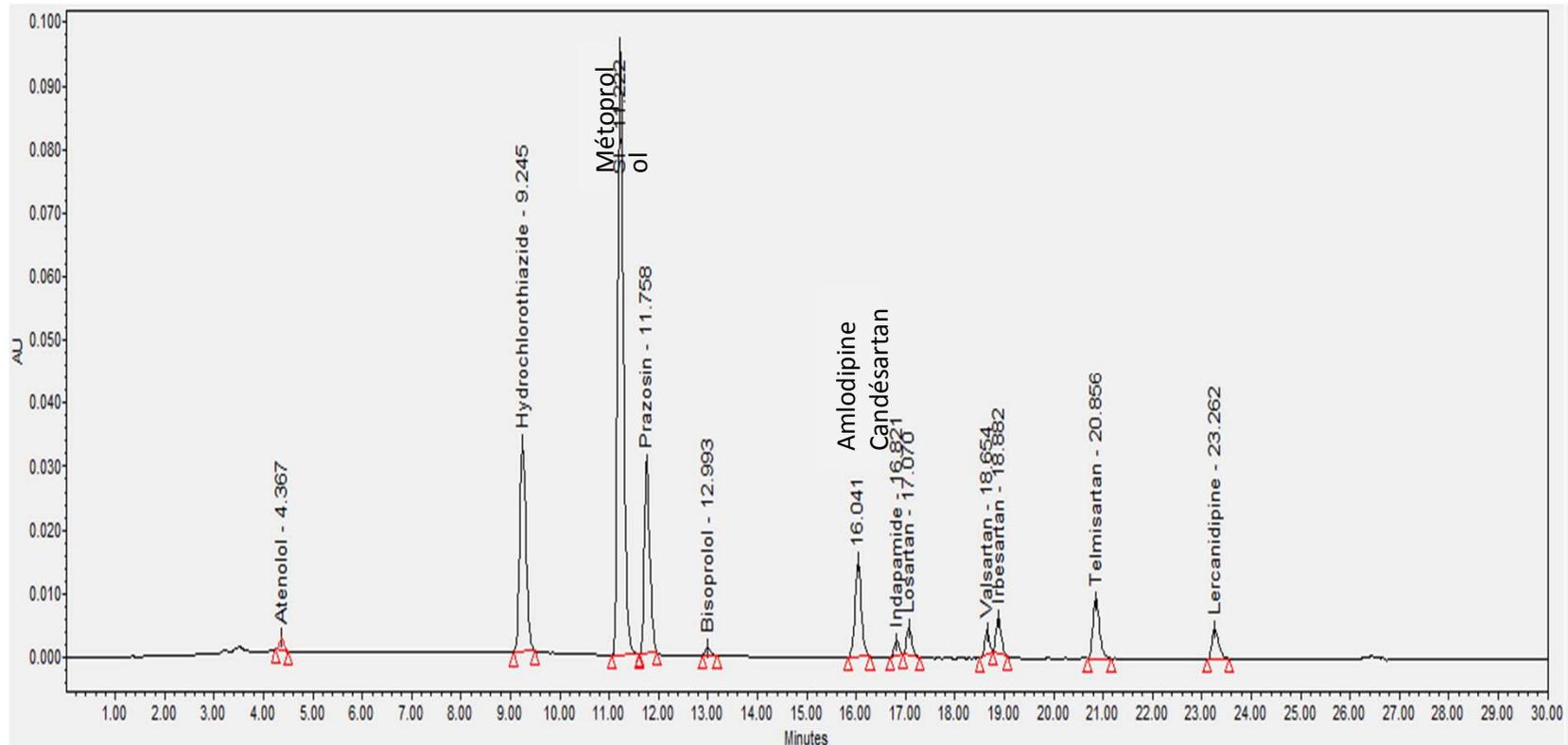
hypok<sup>+</sup>

alcalose métabolique

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

# Dosage des antihypertenseurs

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

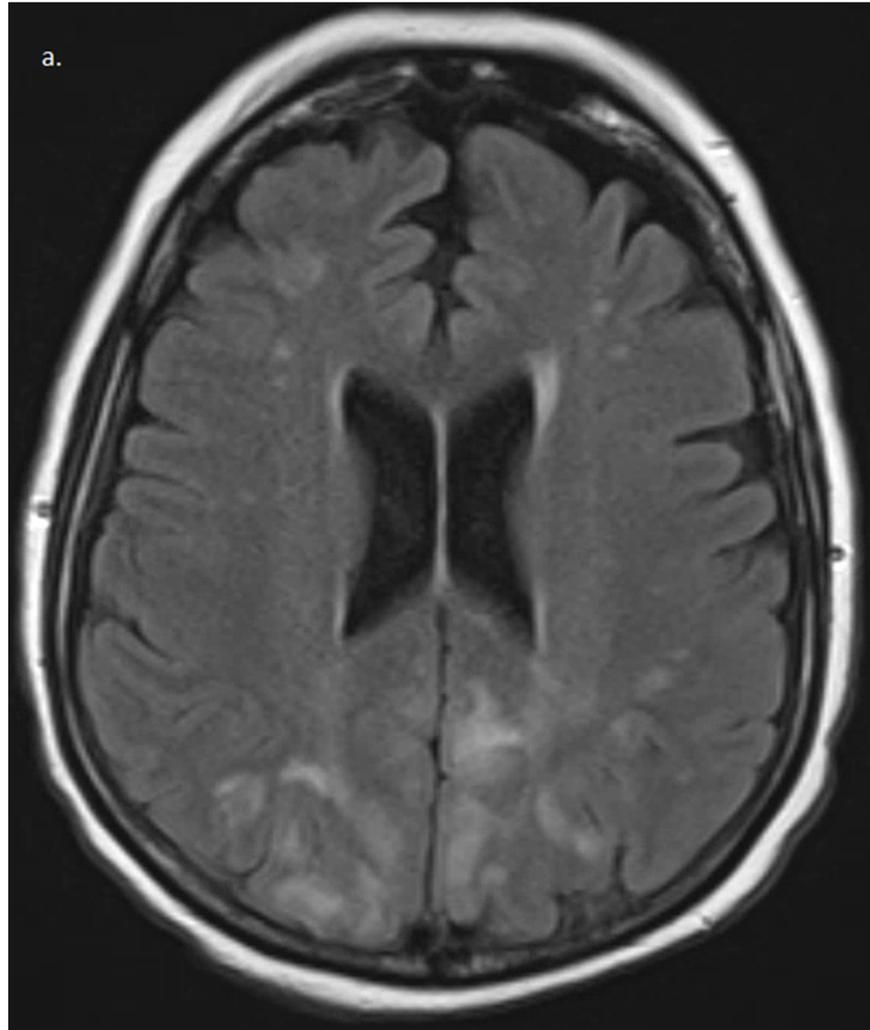


# Cas clinique

- 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