



Diagnostic biologique dans l'HTA – Formes secondaires

Dominique Stephan

HTA & maladies vasculaires

CHRU Strasbourg

Université

de Strasbourg



HTA définition

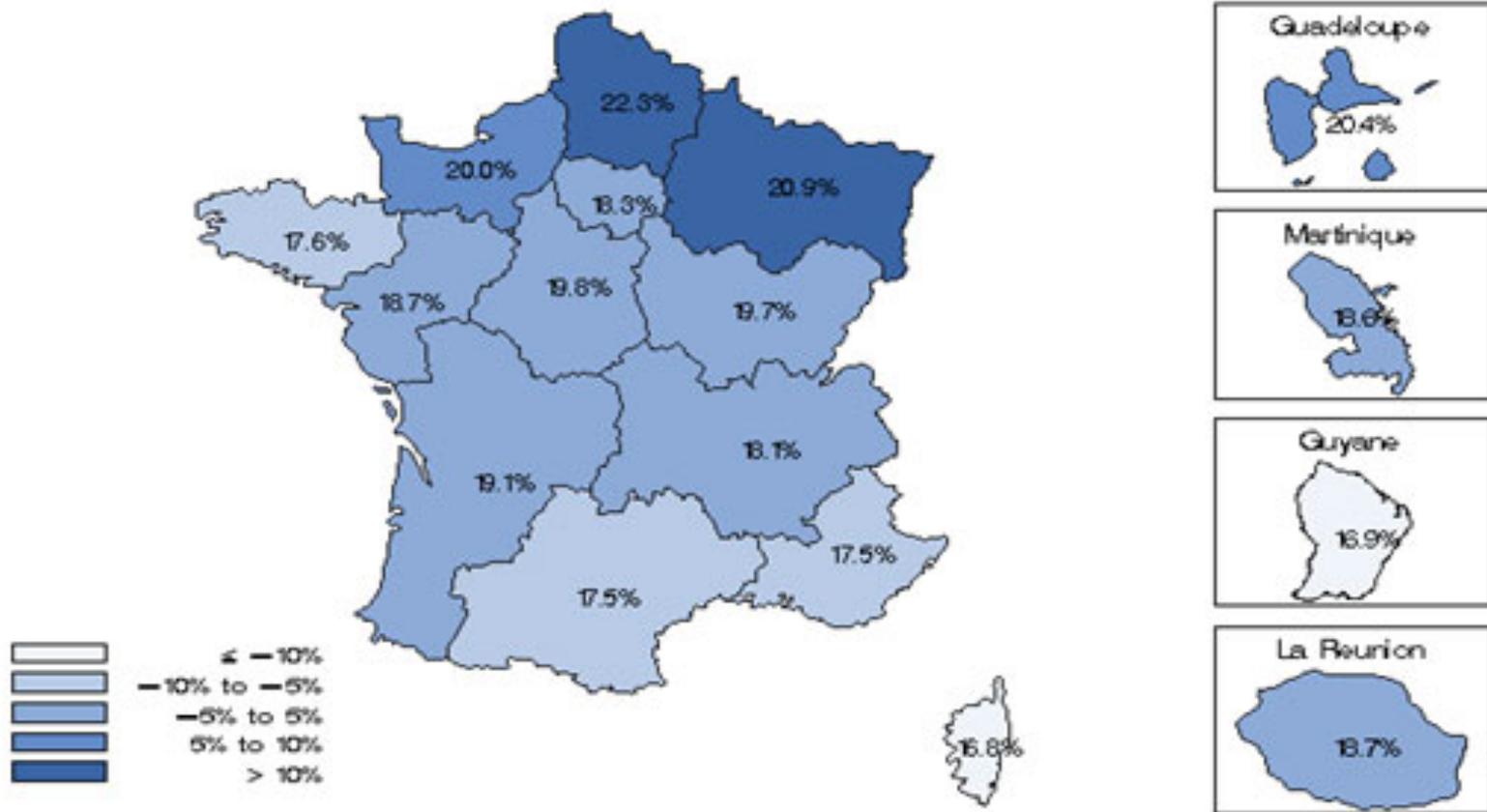
- L'hypertension artérielle (HTA) est l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV).
- Définie par une élévation persistante de la pression artérielle $PAS \geq 140$ mmHg ou $PAD \geq 90$ mmHg.
- Atteintes organes cibles: cœur, cerveau, rein, vaisseaux, rétine.
- HTA → 2/3 affections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

HTA prévalence

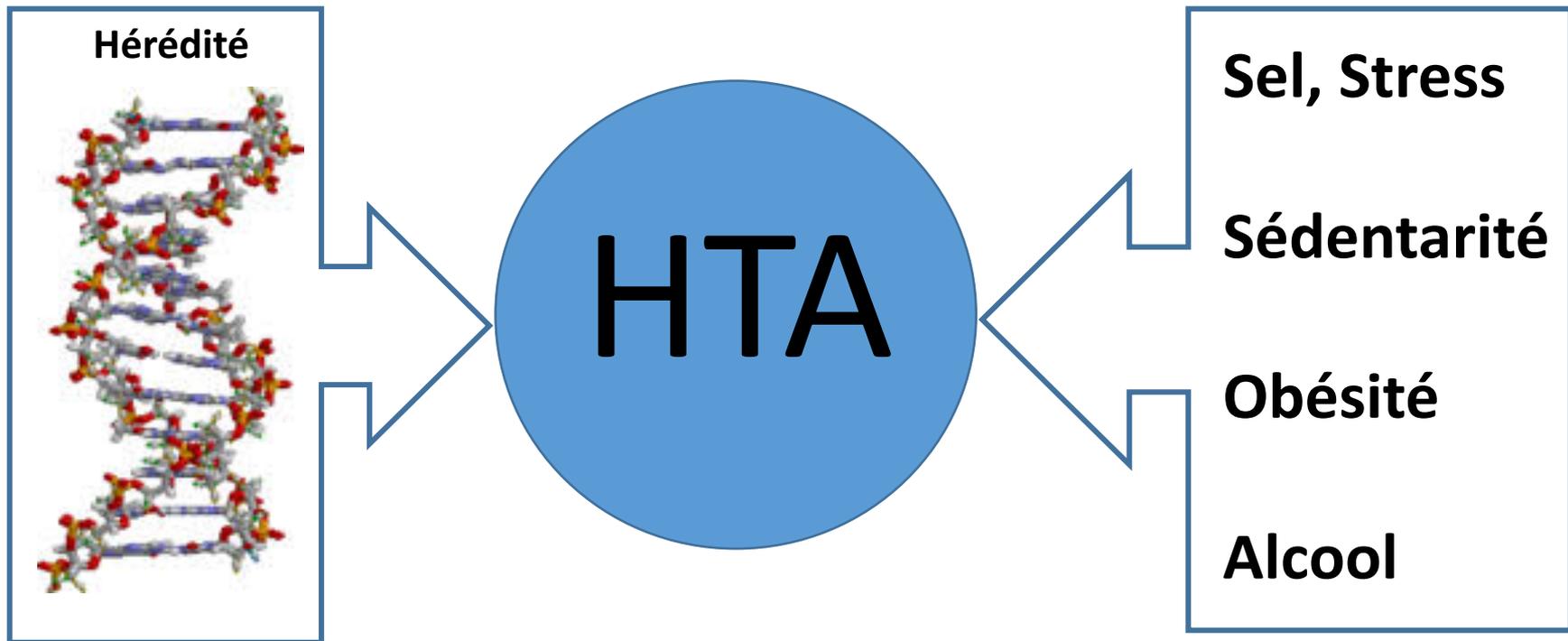
- Etude nutrition santé (ENNS): 31% d'HTA chez les 18-74 ans en France en 2008
- Prévalence du TRT anti-hypertenseur: 12,2 millions de patients en France (18,6% de la population générale) en 2014 (Cnamts).
- Instauration d'un TRT chez 1,2 millions de patients/an (Cnamts 2014)

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

Gradient géographique de l'HTA



Causes de l'HTA



HTA

The diagram features a central blue circle containing the text 'HTA'. To its right, a vertical line of six white circles is connected by a thin green line. Each white circle is positioned at the start of a horizontal bar of a different shade of blue and green. The bars extend to the right, and the text for each cause is written in white on these bars. The causes listed from top to bottom are Hérité, Sel, Obésité, Alcool, Sédentarité, and Stress.

Hérité

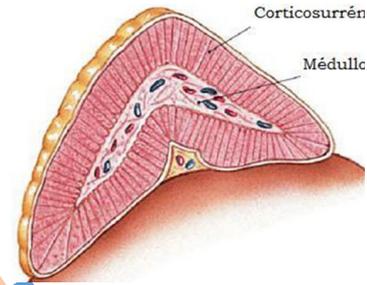
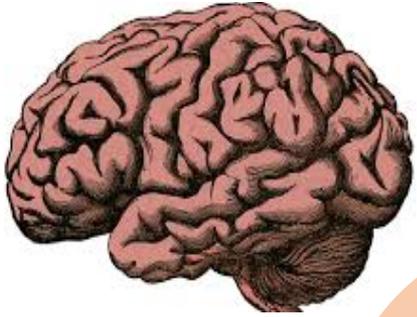
Sel

Obésité

Alcool

Sédentarité

Stress



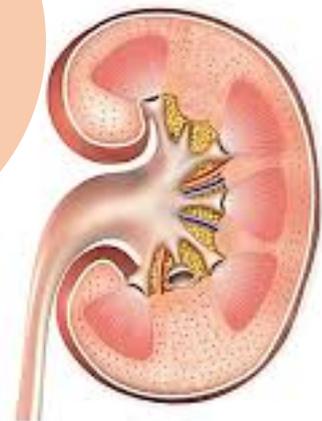
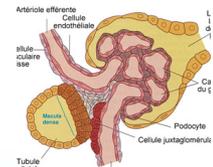
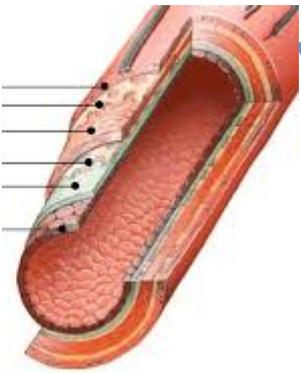
SNV
Catécholamines
NAD, AD

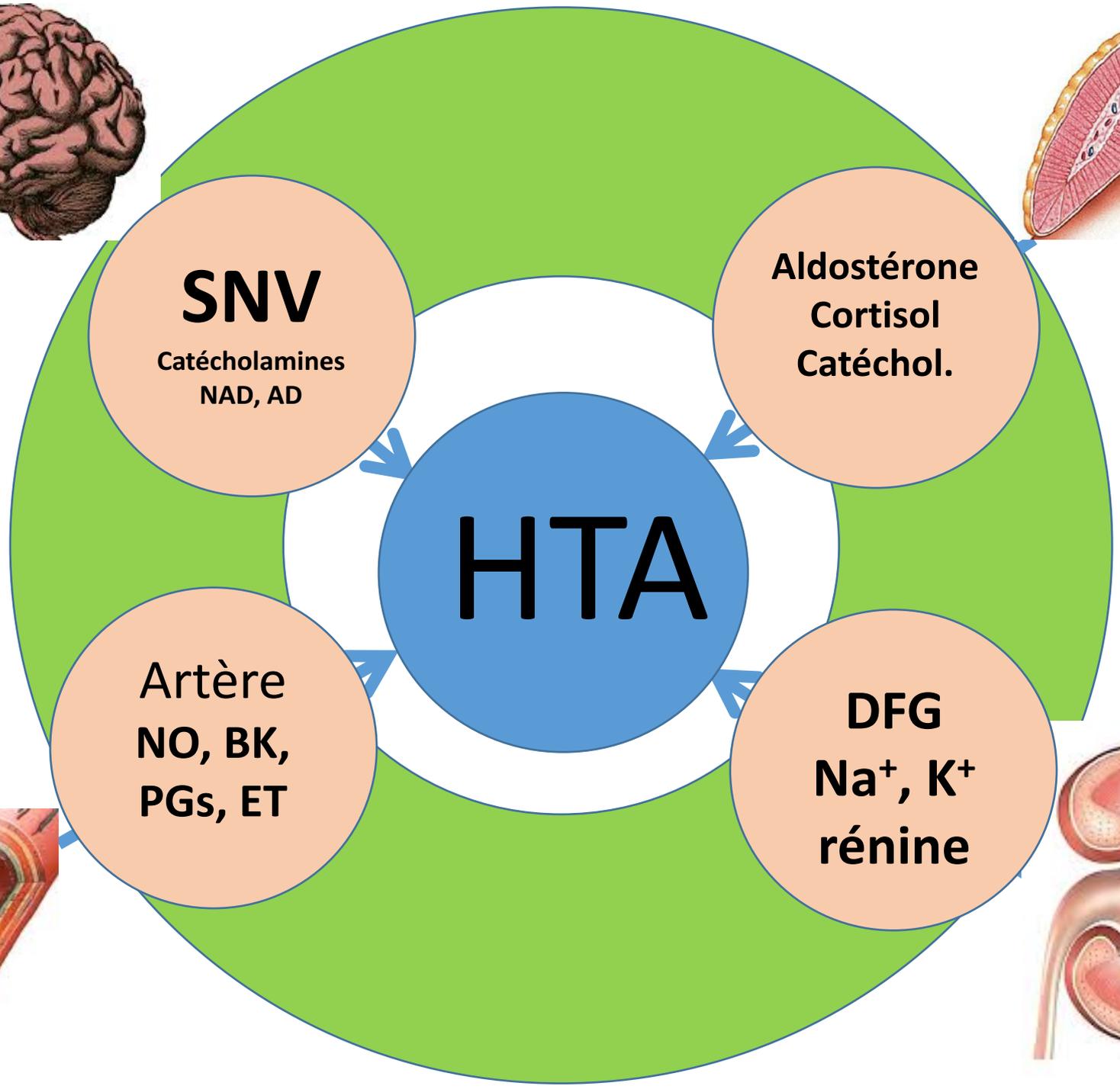
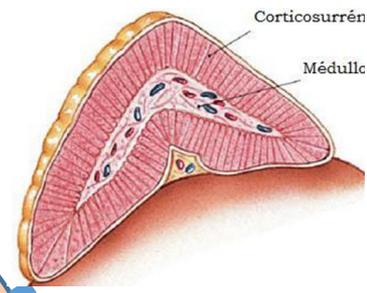
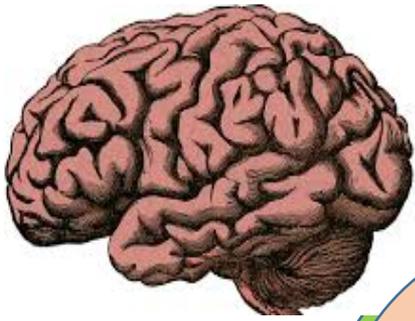
Aldostérone
Cortisol
Catéchol.

HTA

Artère
NO, BK,
PGs, ET

DFG
Na⁺, K⁺
rénine





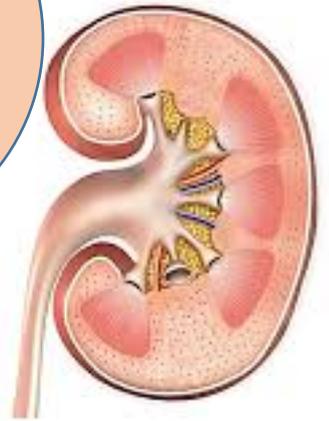
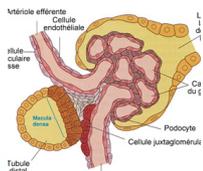
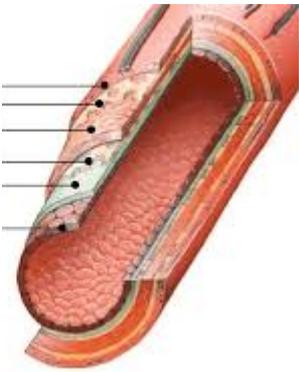
SNV
Catécholamines
NAD, AD

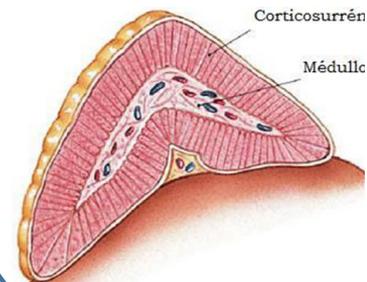
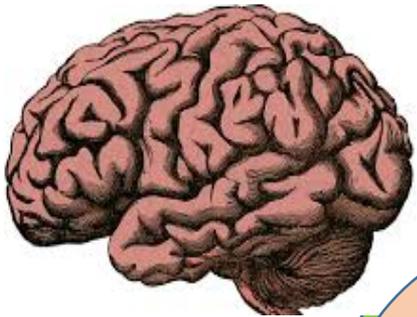
**Aldostérone
Cortisol
Catéchol.**

HTA

Artère
NO, BK,
PGs, ET

DFG
Na⁺, K⁺
rénine





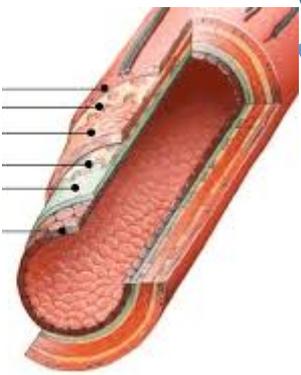
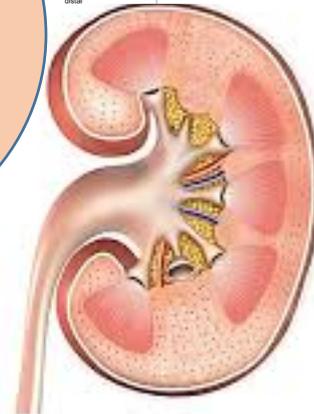
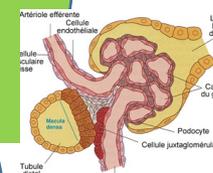
S
Caté
M

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



OMS



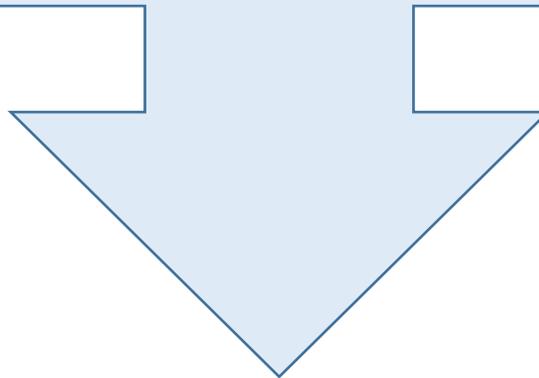
Société Française
d'HyperTension Artérielle



**EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®**



Hypertension Guidelines



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

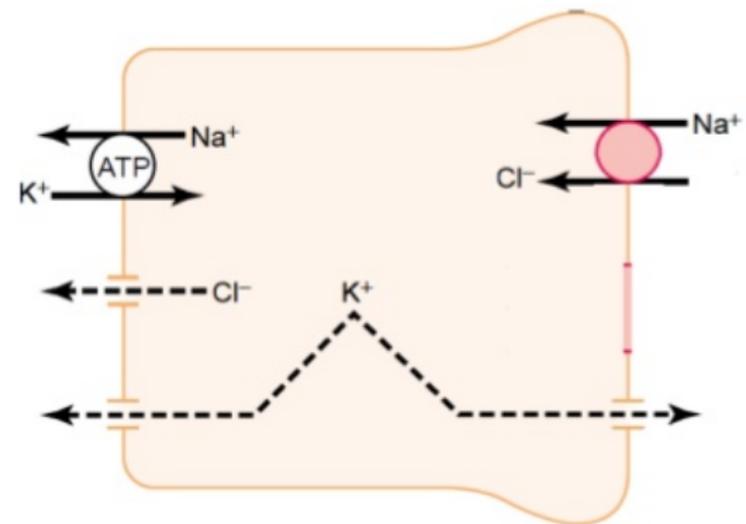
Rénine basse

Aldostérone augmentée

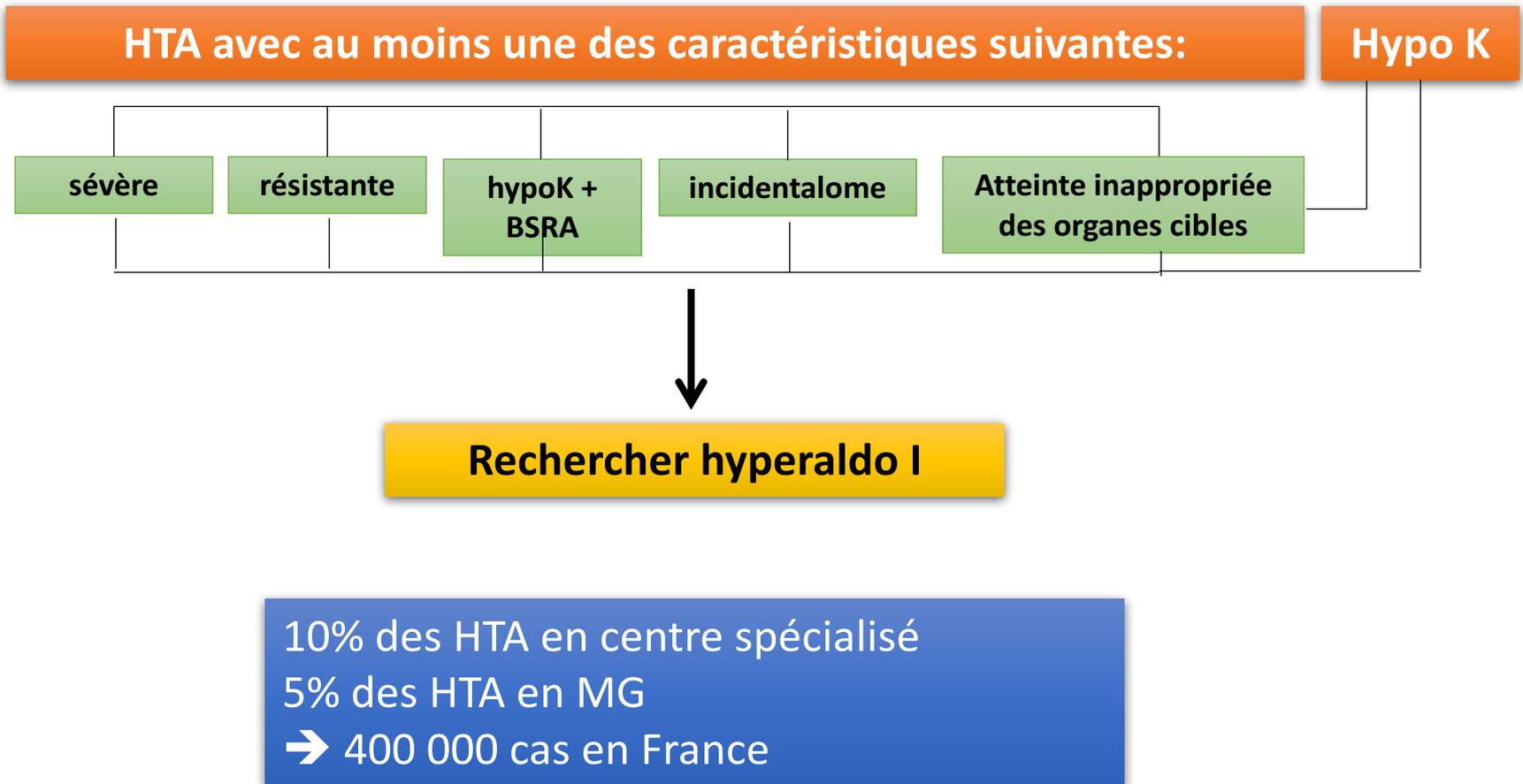
Comportement rénal du K, Régulation par l'aldostérone

- 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 ?



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**

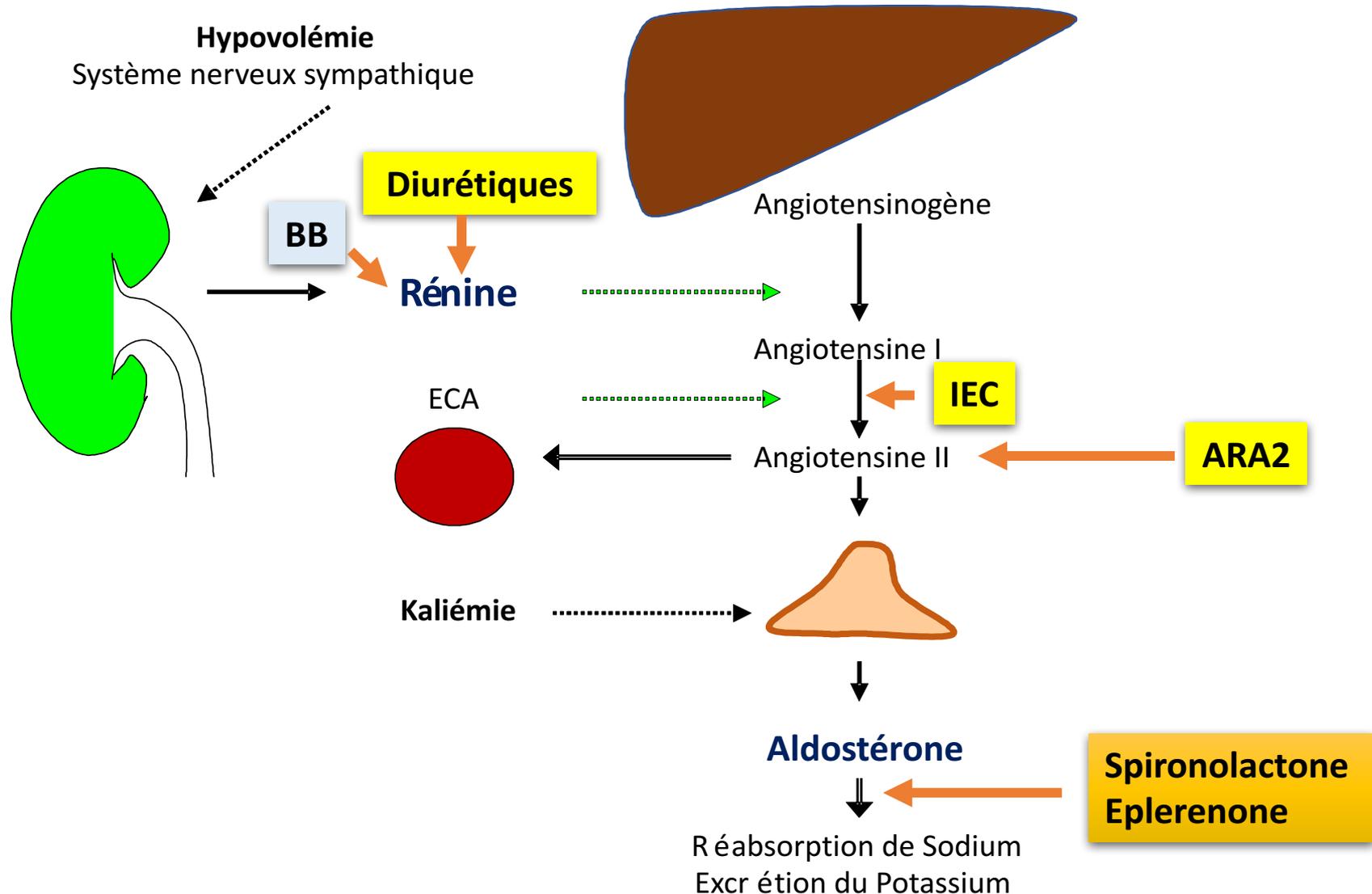
- $U_{Na} = 75-150\text{mmol/j}$
- $U_K = 40\text{mmol/l}$
- En règle pas d'inversion du rapport $U_{Na/K}$

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

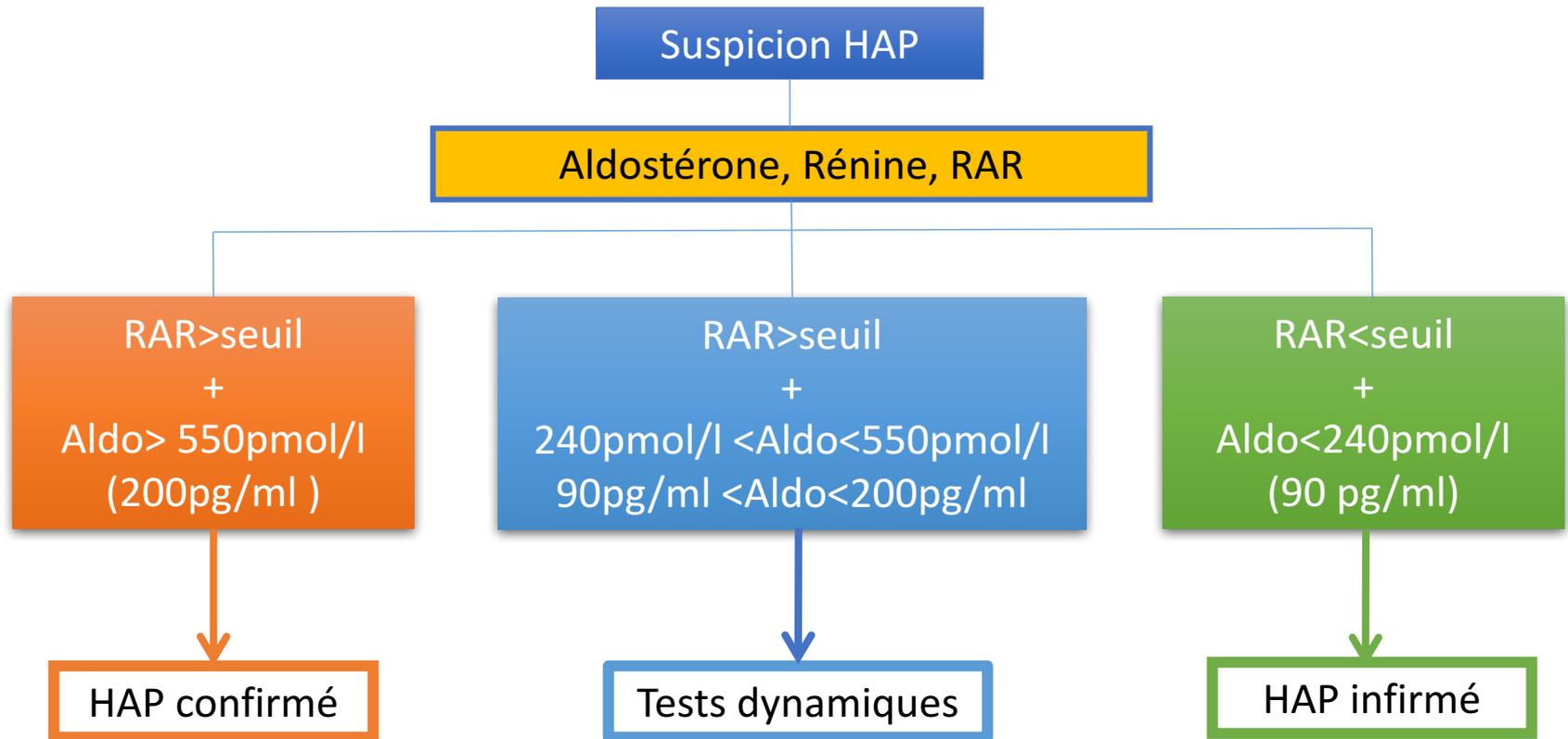
- **Traitement anti-HTA +++ (source d'interférences) :**

- 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

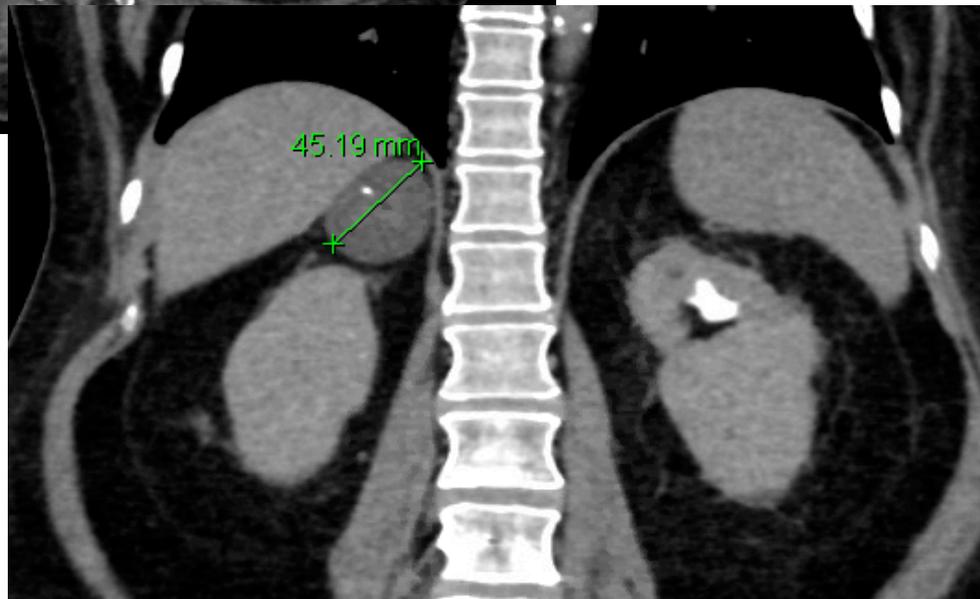
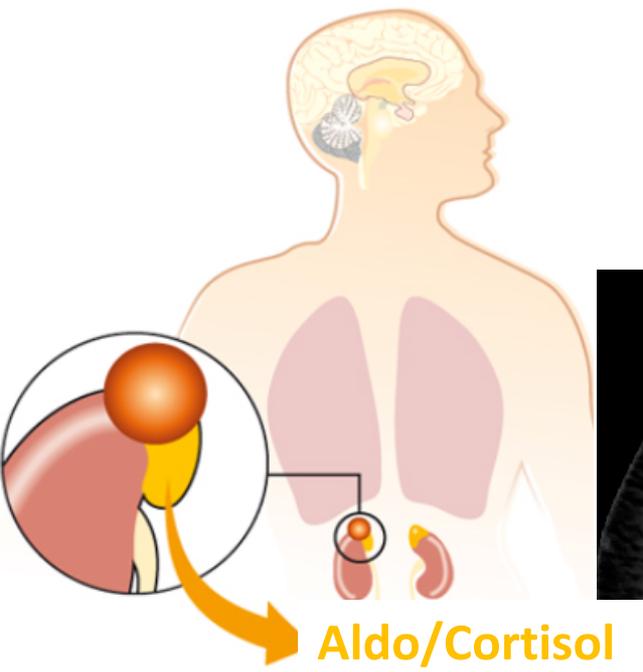
Hyperplasie idiopathique des SR
SR épaissies, irrégulières voire normales,
Bilatérales

Sécrétion latéralisée?

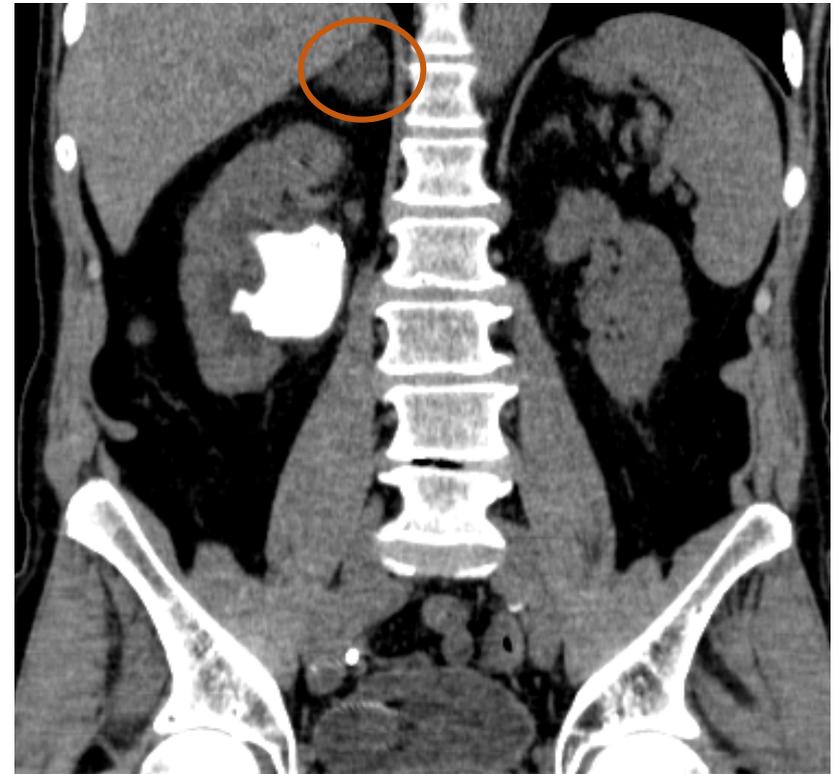
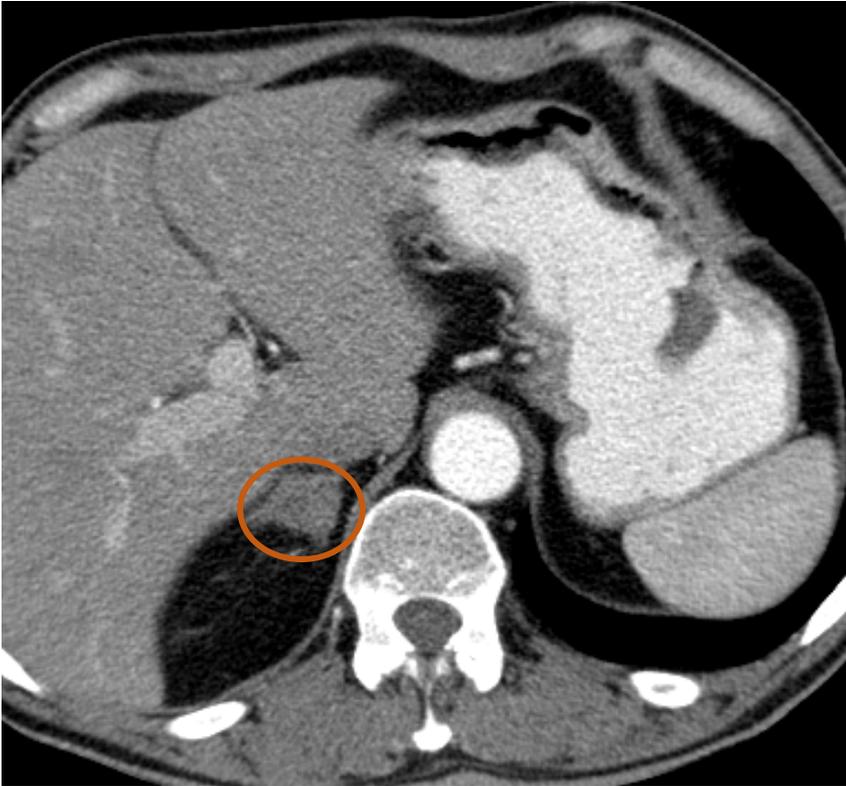
KT bilatéral vv. Surrénales (optionnel)

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





Adénome de Conn



Adénome de Conn surrénalien droit (dia 20 mm), angiostanner 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

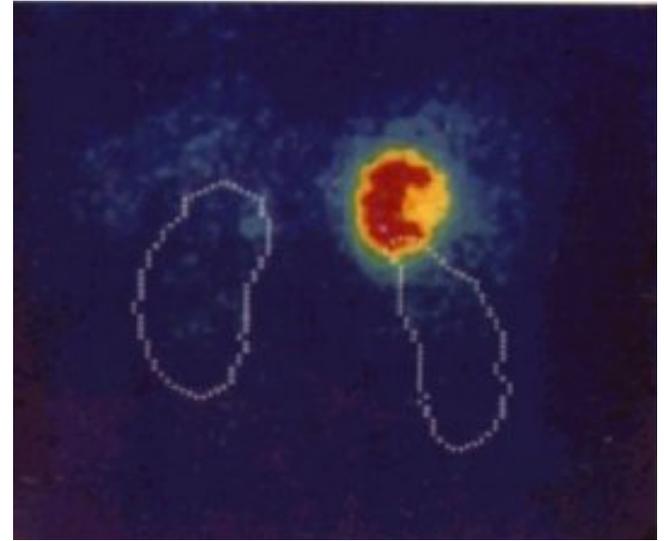
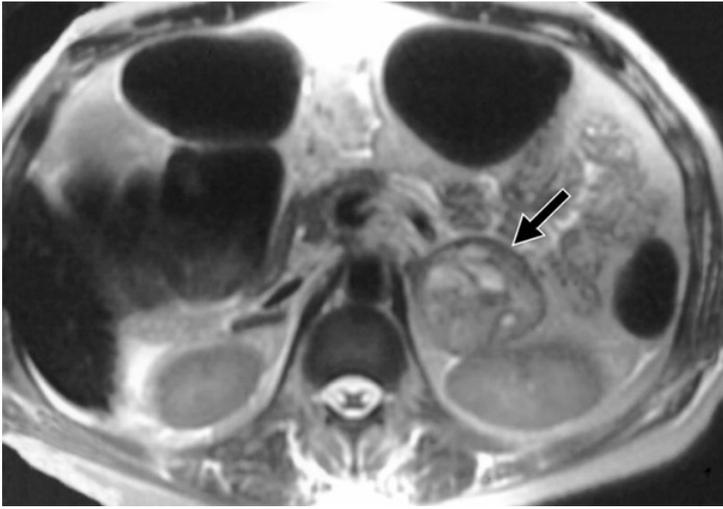
- **TRT Médical**
 - spironolactone+
 - spirono>amiloride>éplerenone
 - + HCTZ, ICa

Hyper aldo. primaires monogéniques

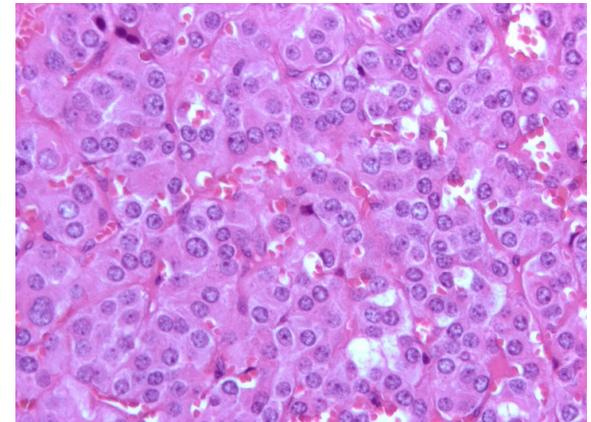
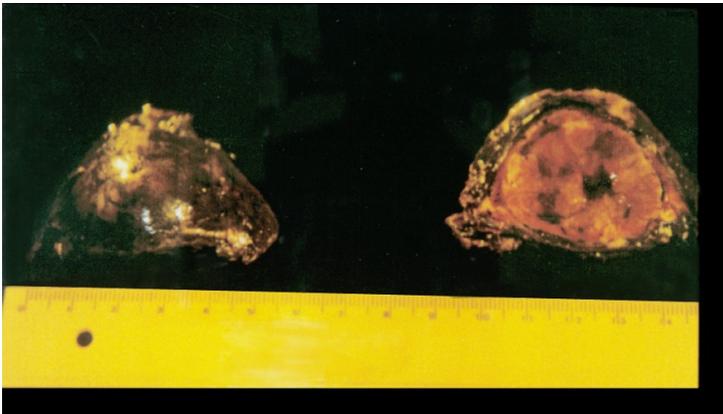
- Familiales, AD; 10% des HAP
- **FH type 1** = Glucocorticoid Remediable Aldosteronism (GRA)
hyperaldostéronisme suppressible par la dexaméthasone.
 - gène hybride CYP11B1/CYP11B2 de l'aldostérone synthase - 11 hydroxylase (chromosome 8)
 - Aldo sous ctrl ACTH (freinable par GcC : DXM)
 - 0,3% -3% HAP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

- **Plasmatisques**

- 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

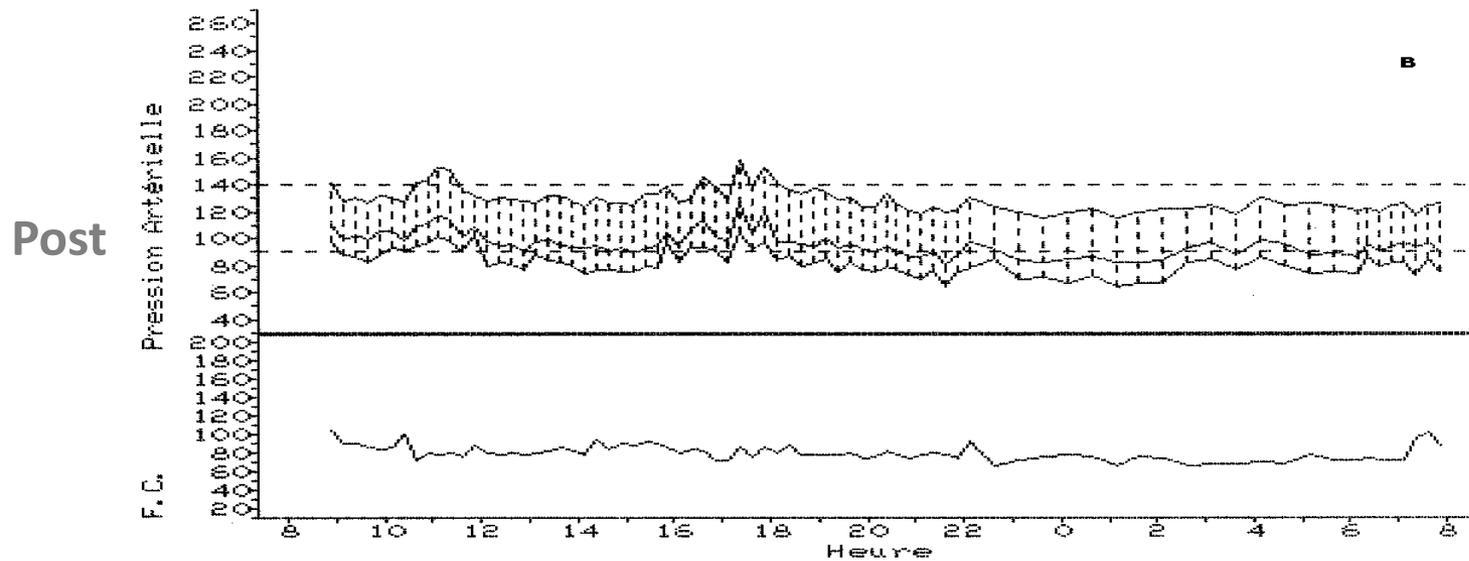
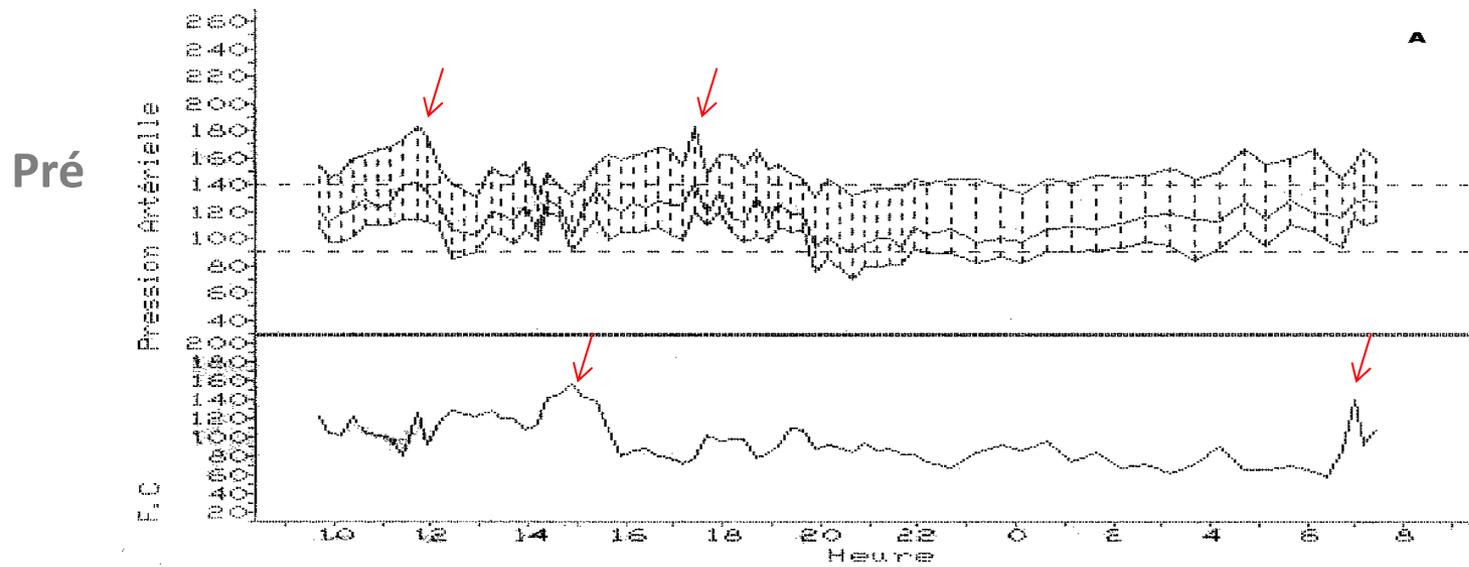
| <i>Tests</i> | <i>sensibilité</i> | <i>spécificité</i> |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Métanéphrines plasm. | 97-99 % | 82-96 % |
| Catécholamines plasm. | 69-92 % | 72-89 % |
| Catécholamines urin. | 74-79 % | 91-96 % |
| Métanéphrines urin. |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

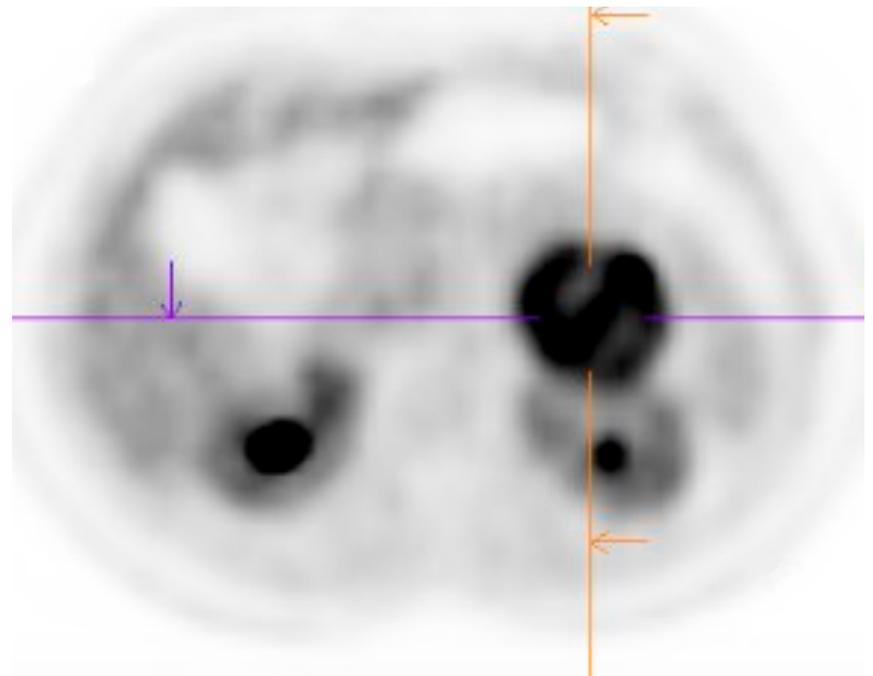
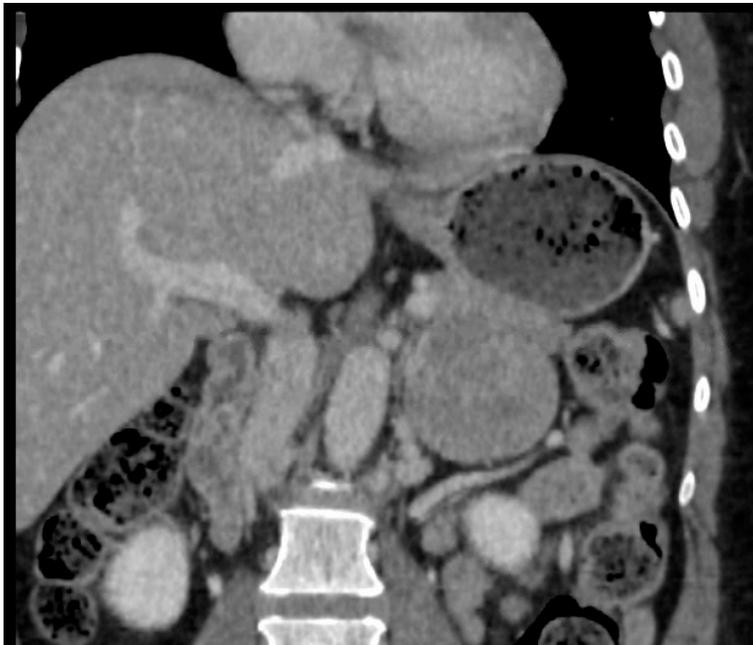
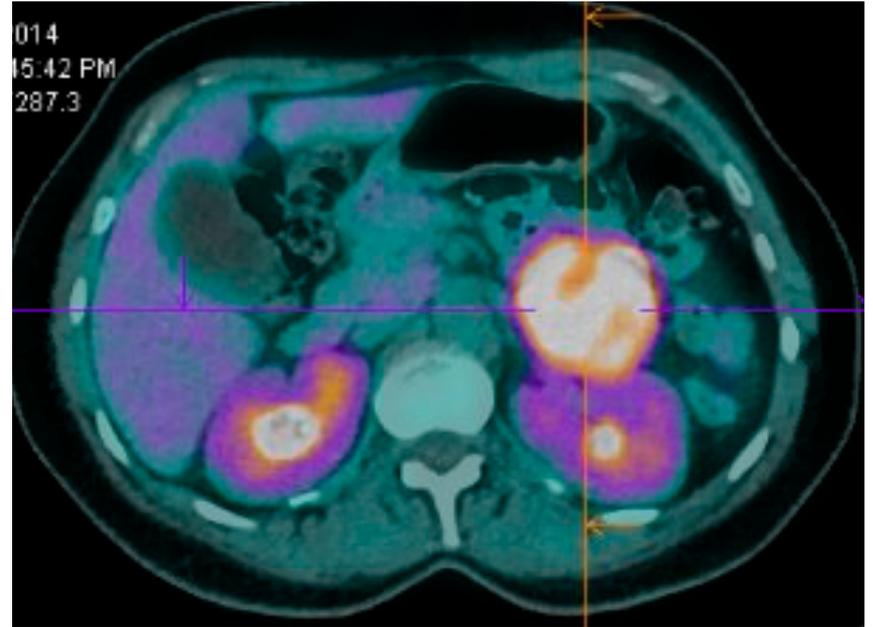
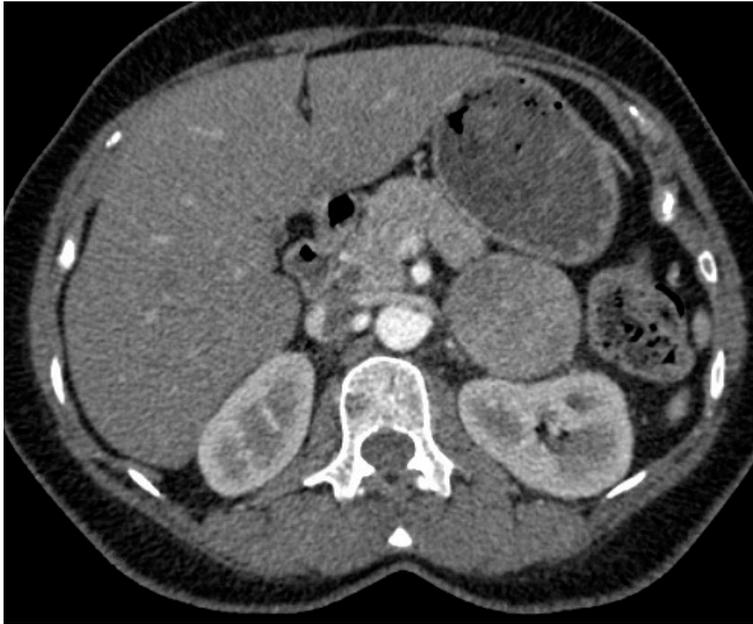
Eisenhofer et al., N Engl J Med 1999; Héron et al., Ann Intern Med 1996; Lenders et al. JAMA 2002; Kudva Y et al. Sawka et al. Eisenhofer G et al. J Clin Endocrinol Metab 2003; Unger N. Eur J Endocrinol, 2006; Guller U et al, Ann Surg, 2006

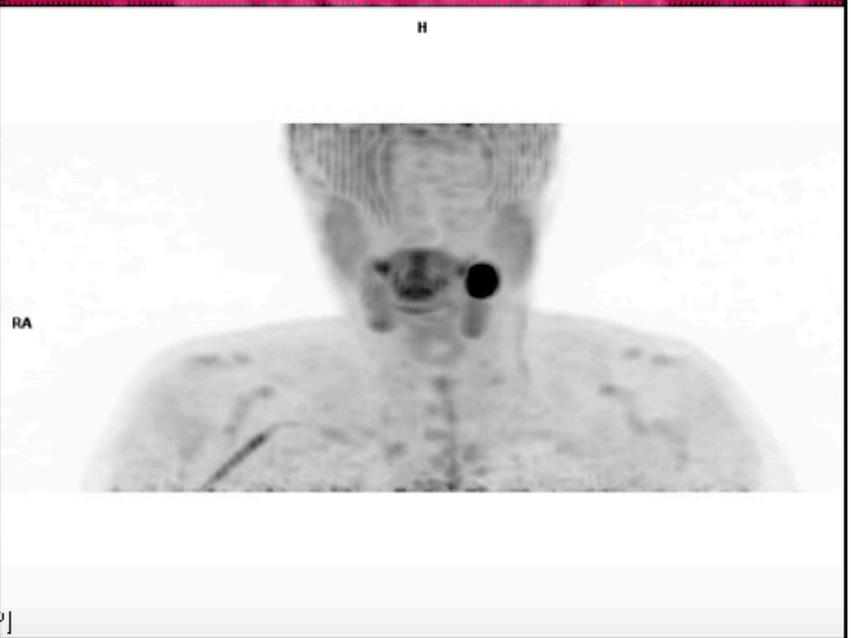
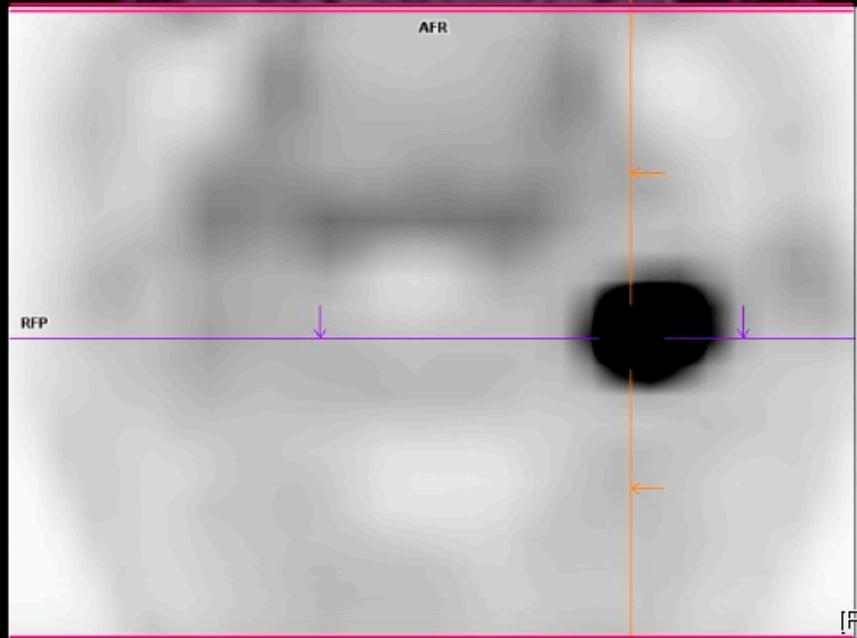
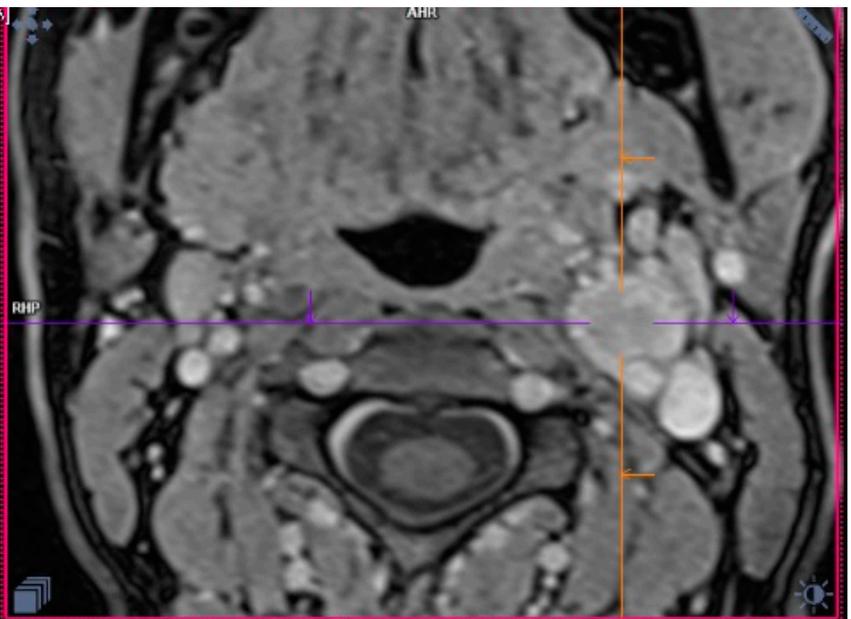
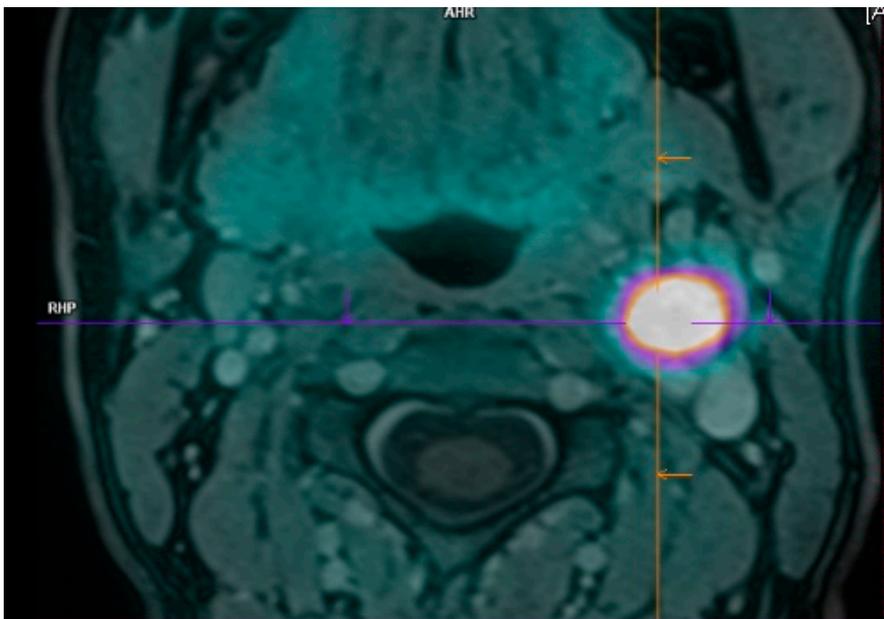
Quid de la chromogranine A ?

- 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





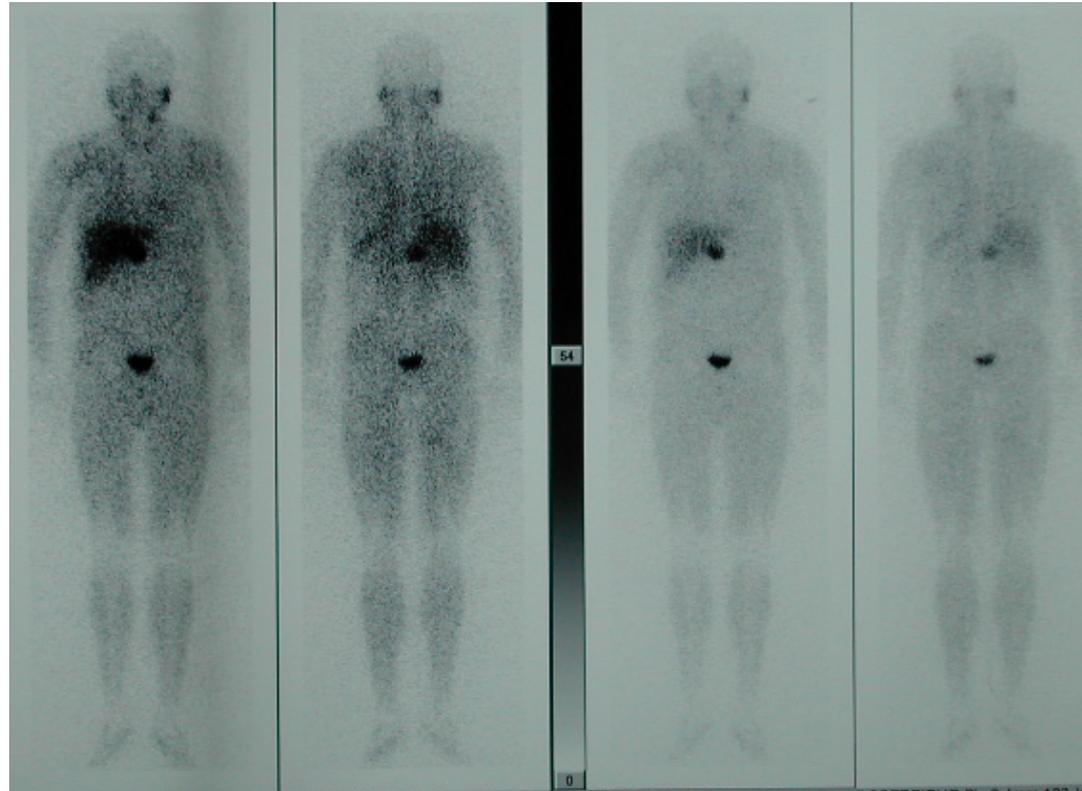


[P]

Paragangliome paracoeliaque : organe de Zuckerkandl



Angioscanner



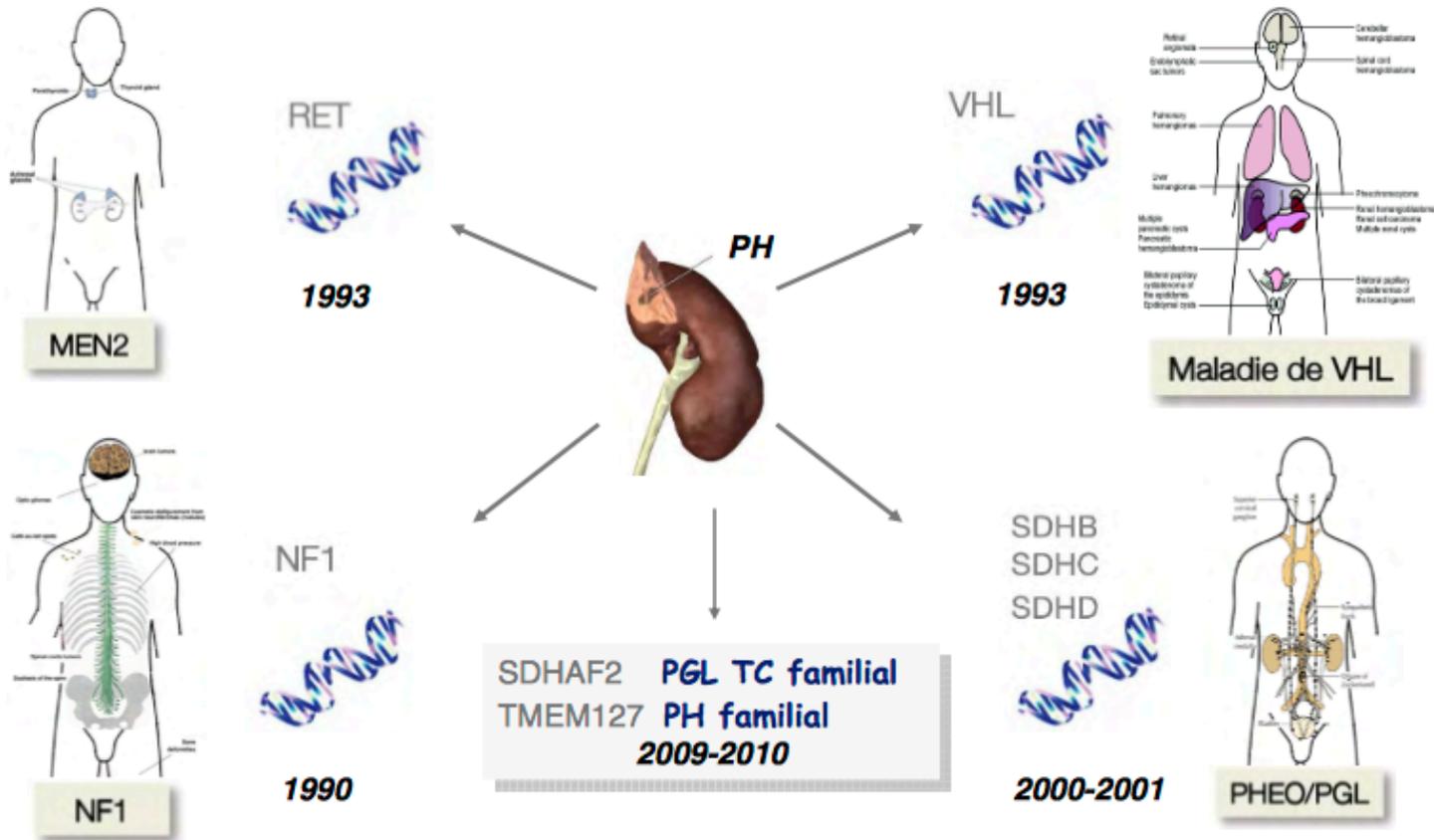
Scintigraphie MIBG

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 déshydrogénase, enzyme mitochondriale du cycle de Krebs, tumorigénèse associée
À la voie HIF/angiogénèse

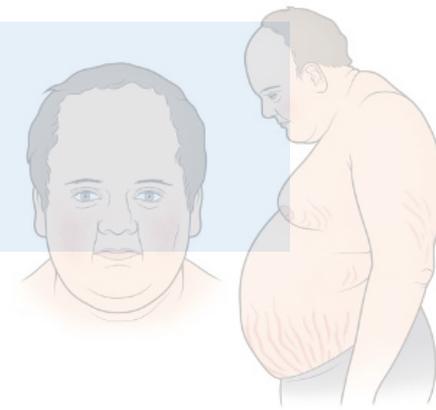
Enquête génétique (2)



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%)

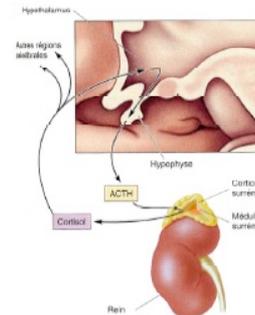
Cortico SR

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

ACTH-dépendant = Maladie
de Cushing (60%)

Hypophysaire

Adénome



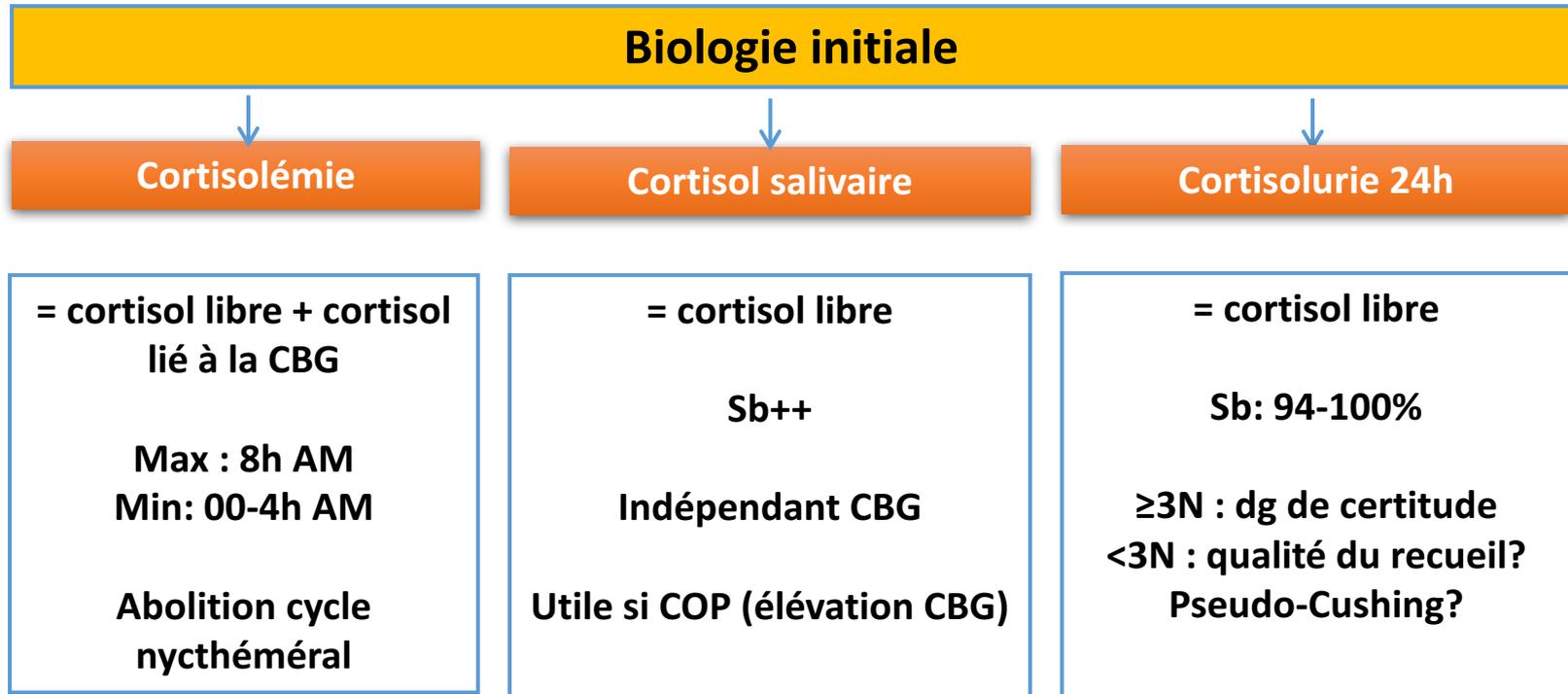
Sécrétion ectopique ACTH
(7-15%)

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

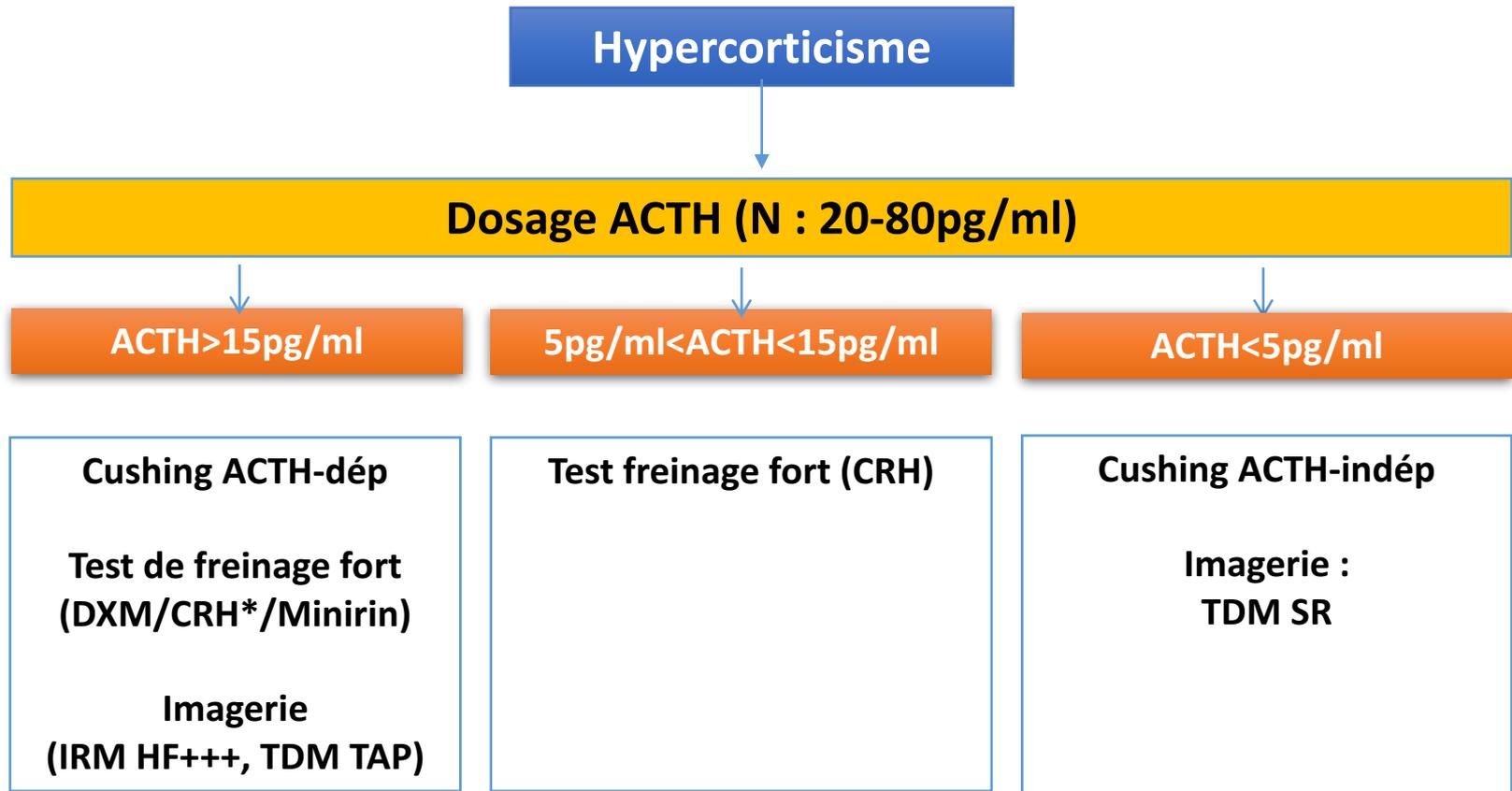
= 2mg DXM/j 48h

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 aldolidaire
 - Diagnostic : TDM AP
 - Traitement = Chirurgie: HTA réversible
- Acromégalie (GH)
- Dysthyroïdie (TSH US)
- Hyperparathyroïdie (Calcium)

HTA réno-vasculaire : SAR

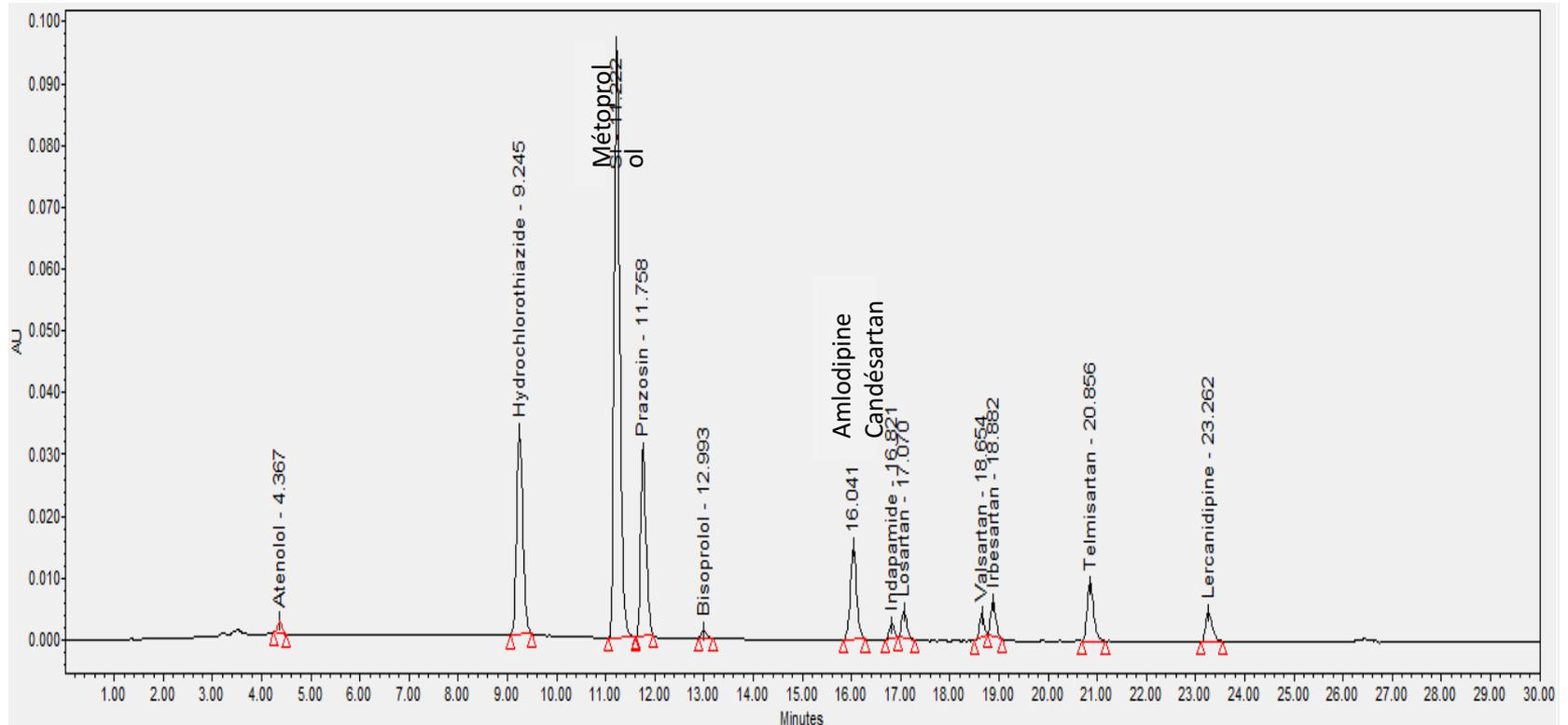
hypok⁺

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

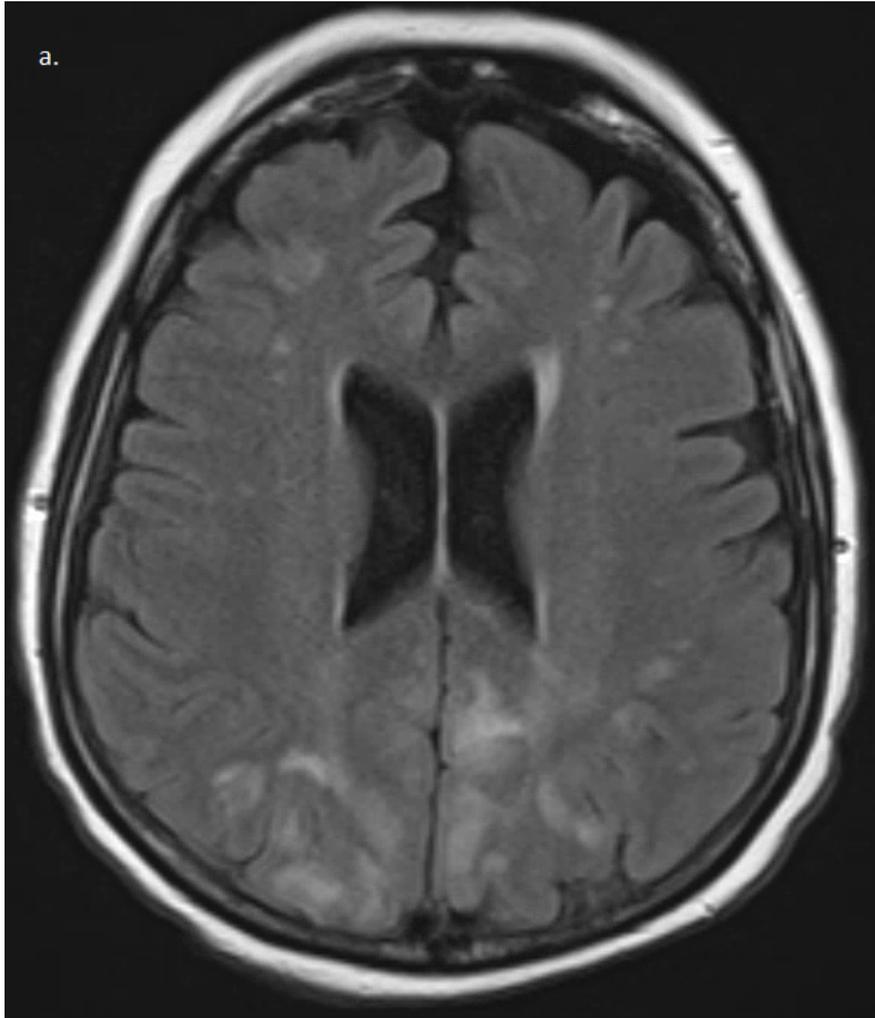


Cas clinique

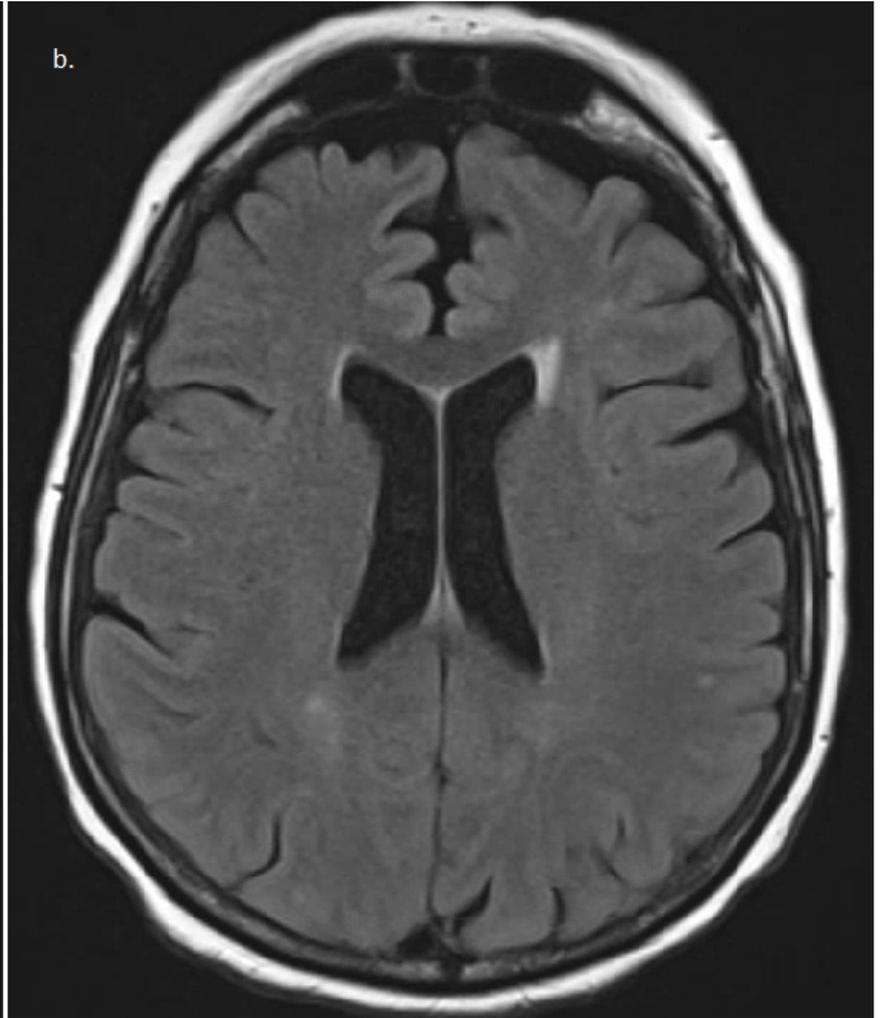
- Femme de 67 ans, HTA, Diabète de type 2
- Arthrite septique / PTG : teicoplanine + rifampicine
- Traitement : irbesartan 300mg/j, HCTZ 25mg/j, nicardipine 50mg 2/j, urapidil 60mg 2/j, metformine 500mg 1/j, aspirine 100mg/j
- PA clinique : 164/63mmHg
- J6: HTA sévère (184/85mmHg) + céphalées + crise 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