



# HTA, et si elle avait une cause ?

Laurence Amar, Stéphanie Baron

Mercredi 17 Octobre 2018

CRMR « Maladies Rares de la Surrénale »  
Hôpital européen Georges Pompidou - PARIS

# Hypertension Artérielle

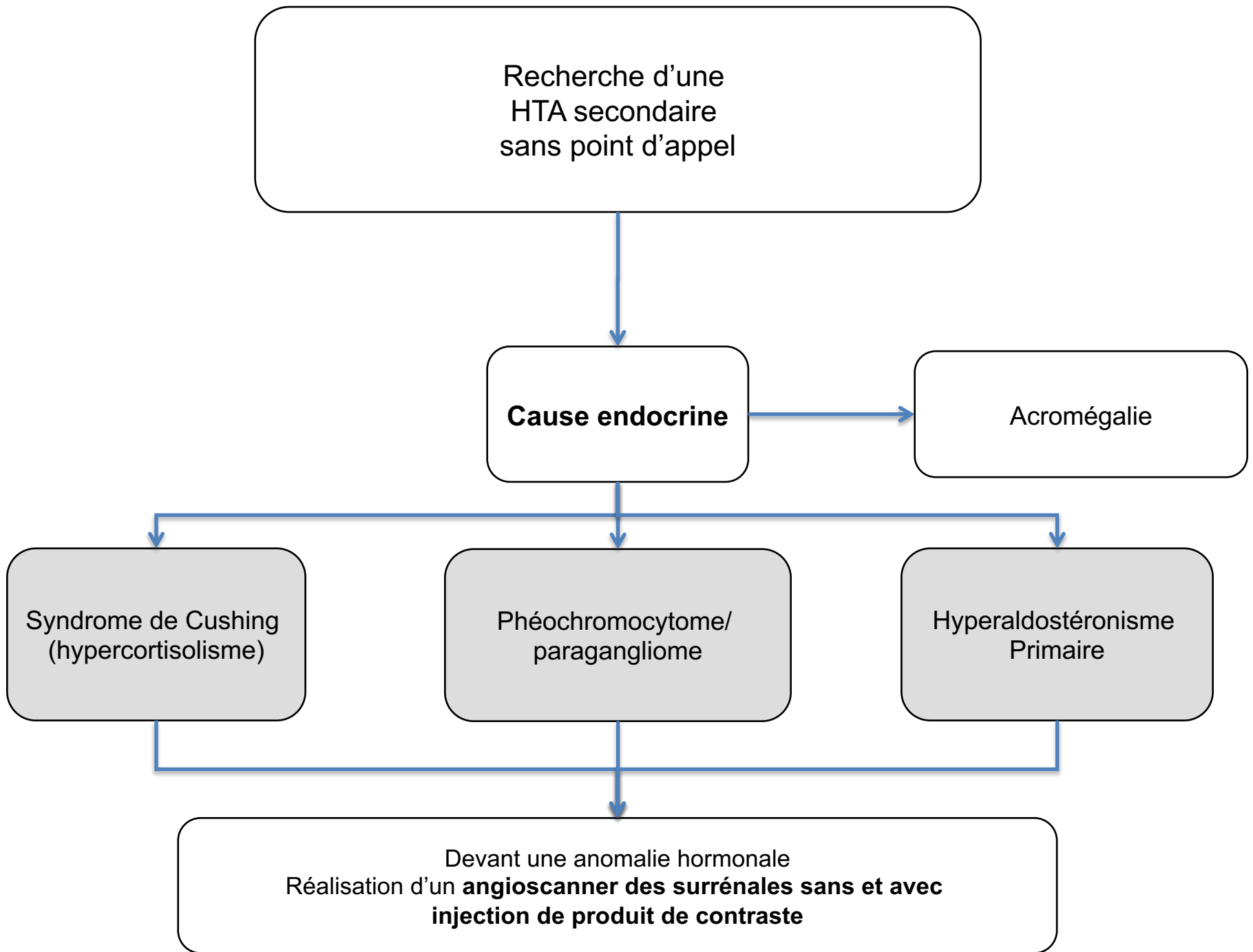
---

- Epidémiologie:
  - 14 à 16 millions d'hypertendus en France
  - 30% de la population adulte
  - Prévalence en croissance
- A l'origine
  - AVC
  - Infarctus du myocarde
  - Insuffisance cardiaque
- Diminution 10 mmHg Pas et 5 mmHg PAD
  - Diminution mortalité de 20%, AVC 35%, Cardiop ischémique 20%, insuffisance cardiaque 40%

# Hypertension artérielle secondaire

---

- Environ 10% des HTA
- Cause curable d'HTA ou adaptation du traitement
- Principales étiologies
  - Insuffisance rénale
  - Sténose artérielle rénale (2 à 3% des cas)
  - Iatrogène: médicaments (œstrogènes de synthèse, corticoïdes, AINS...) et toxiques (alcool, cocaïne)
  - HTA endocrine >6% des cas



# Syndrome de Cushing

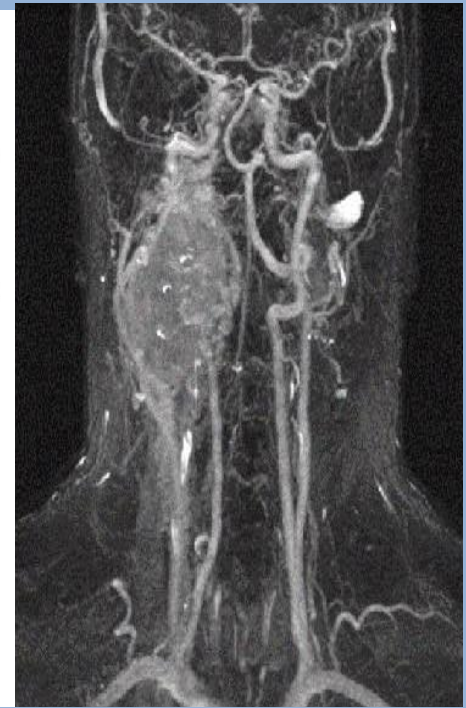
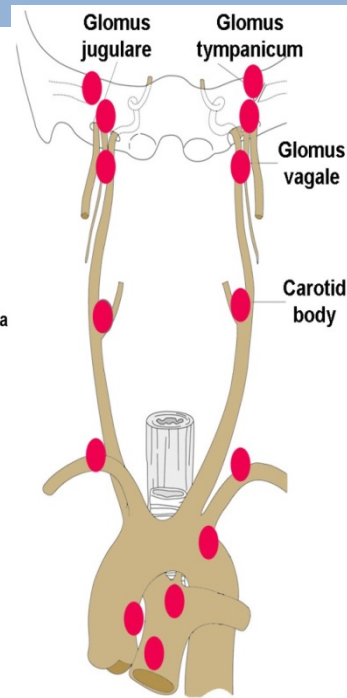
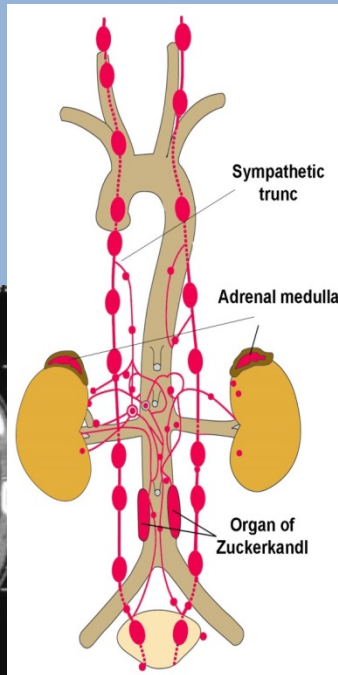
- Hypersécrétion de cortisol d'origine surrénale ou hypophysaire.

- | Signes cliniques                 | Fréquence (%) |
|----------------------------------|---------------|
| <b>Obésité ou prise de poids</b> | <b>80</b>     |
| <b>Fragilité cutanée</b>         | <b>80</b>     |
| <b>Visage lunaire</b>            | <b>75</b>     |
| <b>Hypertension</b>              | <b>75</b>     |
| Vergetures pourpres              | 65            |
| Hirsutisme                       | 65            |

# Diagnostic du syndrome de cushing

- Abolition du cycle nyctéméral du cortisol avec élévation du cortisol plasmatique ( $>150\text{nmol/l}$ ) ou salivaire à minuit ( $6-9\text{nmol/l}$ )
  - Pas de remboursement des salivettes en ville
- Élévation de la cortisolurie des 24 heures (indexée à la créatininurie)
- Absence de freination au freinage minute:
  - Cortisolémie à 8h J0,
  - Dexaméthasone 1mg à minuit (2cp de 0,5 mg)
  - Cortisolémie à 8h J1
- Interprétation absence d'hypercortisolisme si le cortisol après freinage minute est inférieur à  $50\text{ nmol/l}$
- Précautions:
  - Freinage après les bilans de base
  - Contraception augmente la CBG

# Phéochromocytomes, paragangliomes

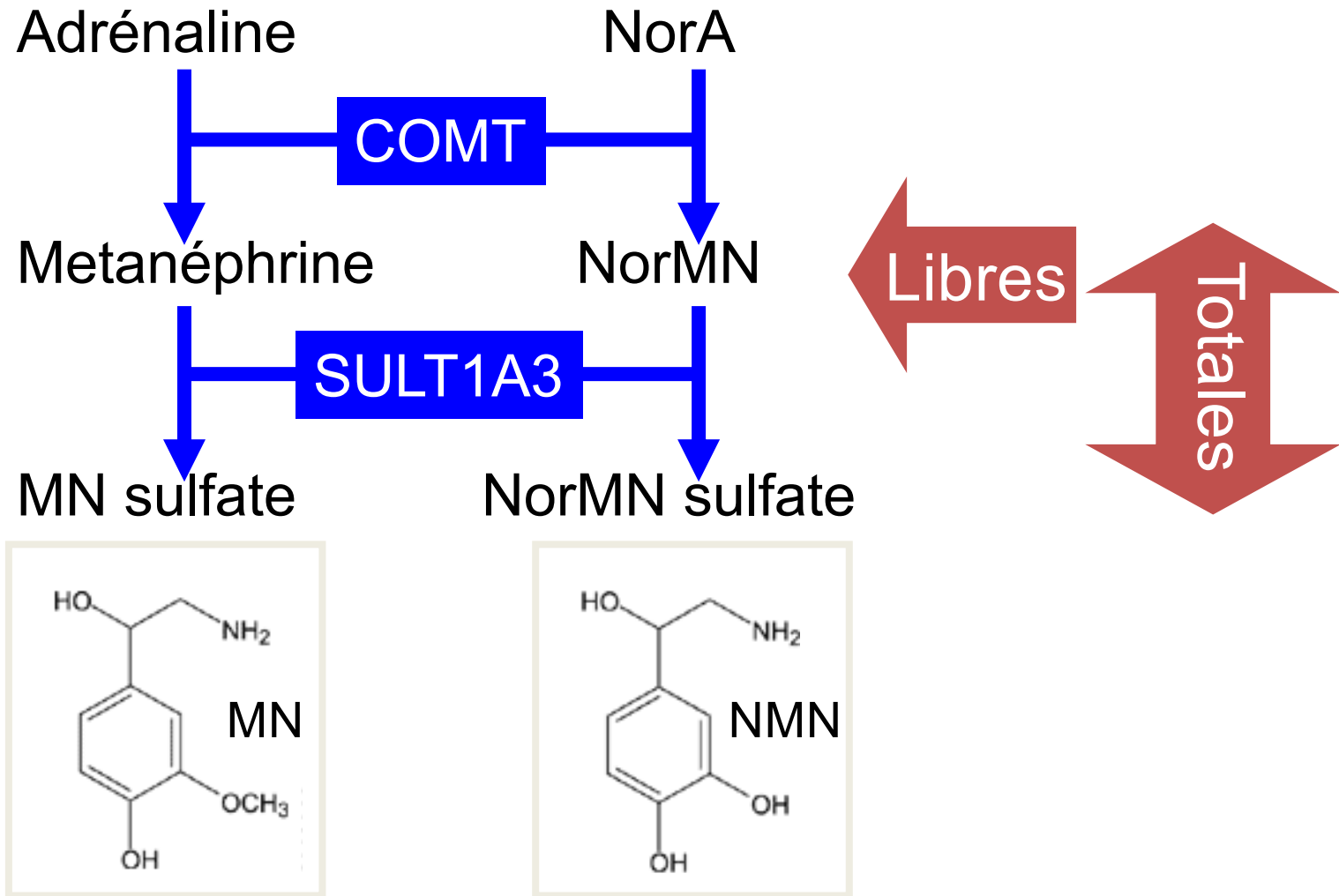


# Médicaments interférents

	Plasma		Urine	
	NMN	MN	NMN	MN
Acetaminophen <sup>a</sup>	++	–	++	–
Labetalol <sup>a</sup>	–	–	++	++
Sotalol <sup>a</sup>	–	–	++	++
α-Methyldopa <sup>a</sup>	++	–	++	–
Tricyclic antidepressants <sup>b</sup>	++	–	++	–
Buspirone <sup>a</sup>	–	++	–	++
Phenoxylbenzamine <sup>b</sup>	++	–	++	–
MAO-inhibitors <sup>b</sup>	++	++	++	++
Sympathomimetics <sup>b</sup>	+	+	+	+
Cocaine <sup>b</sup>	++	+	++	+
Sulphasalazine <sup>a</sup>	++	–	++	–
Levodopa <sup>c</sup>	+	+	++	+



# Les métanéphrines



# Diagnostic biologique

First Author, Year (Ref.)	Sensitivity		Specificity	
	Plasma	Urine	Plasma	Urine
Lenders, 2002 (39)	98.6% (211/214)	97.1% (102/105)	89.3% (575/644)	68.6% (310/45)
Unger, 2006 (42)	95.8% (23/24)	93.3% (14/15)	79.4% (54/68)	75.0% (39/52)
Hickman, 2009 (46) <sup>a</sup>	100.0% (14/14)	85.7% (12/14)	97.6% (40/41)	95.1% (39/41)
Grouzmann, 2010 (48)	95.7% (44/46)	95.0% (38/40)	89.5% (102/114)	86.4% (121/14)
Unger, 2012 (53)	89.5% (17/19)	92.9% (13/14)	90.0% (54/60)	77.6% (38/49)

<sup>a</sup> Data restricted to that available from Table 4 of those studies where all measurements were made.

Pas de dosage de catécholamines

Pas de dosage de VMA

Urines sur 24 heures

1 seul jour de prélèvement sans acide

Pas de régime spécifique

En ville Métanéphrines libres plasmatiques 43€ non remboursés.

*D'après Lenders, JCEM 2014*

# Hyperaldostéronisme primaire (HAP)

---

- 6% des HTA
- Cause potentiellement curable
- Diagnostic difficile en plusieurs étapes
- Test de dépistage puis test de confirmation

# Un HAP doit être recherché en présence

- HTA sévère : grade 3, PA systolique  $>$  ou = 180 mmHg et/ou PA diastolique  $>$  ou = 110 mmHg
- d'une HTA résistante
- une hypokaliémie  $<$  ou = 3,5 mmol/l, permanente ou intermittente, spontanée ou induite par un diurétique
- chez un patient normokaliémique si celui-ci présente une autre raison de rechercher un HAP
- chez un patient porteur d'une HTA avant l'âge de 30 ans
- d'une HTA ou d'une hypokaliémie et d'une lésion surrénalienne de plus de 10 mm de diamètre, de découverte fortuite : incidentalome surrénalien
- d'une HTA avec un retentissement sur les organes cibles ou une morbidité cardiovasculaire disproportionnées avec le niveau et la durée d'évolution de l'HTA.

# Effet des médicaments sur le RAR

Drugs	Aldo	<b>RA</b>	RAR	Diagnostic
b-Blockers, clonidine, a-methyldopa	↓	↓↓	↑	FP
a-Blockers, hydralazine	N	N	N	N
Thiazides and loop diuretics	↑	↑↑	↓	FN
Spirolactone, eplerenone	↑	↑↑	↓	FN
ACEIs	↓	↑	↓	FN
ARBs	↓	↑	↓	FN
Renin-inhibitors (Aliskiren)	↓	↓↑	↓↑*	FN/FP
Calcium-channel blockers	→ ↓	→ ↑	→ ↓	N/FN
NSAIDs	↑	↓	↑	FP
Low-potassium	↓	N	↓	FN
Low sodium	↑	↑↑	↑	FN
High Sodium	↓	↓↓	↓	FP

Phases du cycle... phase folliculaire

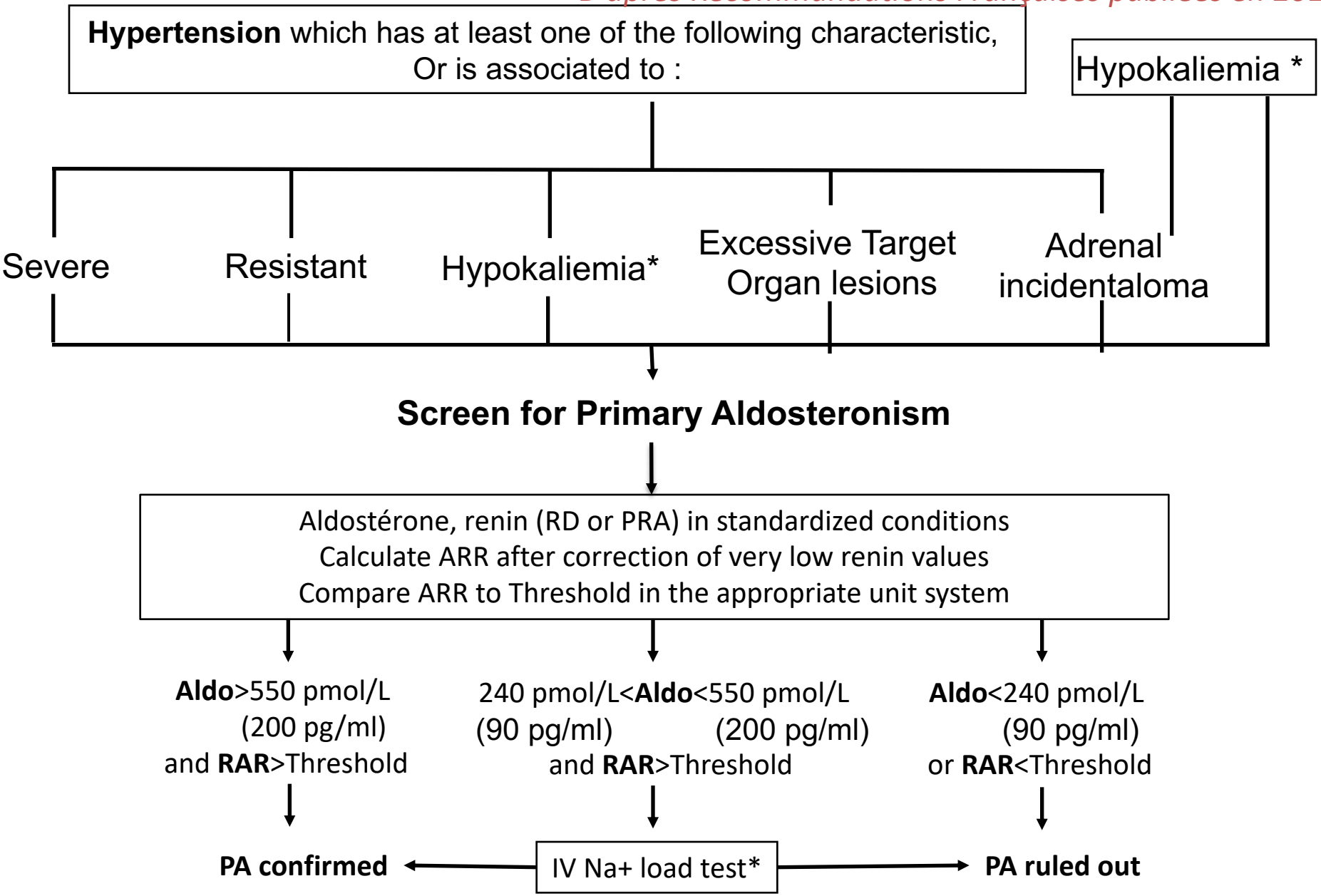
Mulatero P, Hypertension 2002  
 Funder J, TES Guidelines JCEM 2016  
 Stowasser Physiol Rv 2016

# Dépistage HAP

- Chez un patient suspect d'HAP, nous recommandons, au stade de dépistage, de réaliser la mesure du rapport Aldostérone/Rénine (RAR) préférentiellement en conditions standardisées :
  - - le matin, plus de 2 heures après le lever
  - - en position assise depuis 15 minutes
  - - en régime normosodé (Natriurèse 100 à 200 mmol/24h)
  - - en normokaliémie
  - - les antihypertenseurs arrêtés (depuis 2 semaines ou 6 semaines pour les antag. du récepteur MC, et les inh. de la rénine)
- à l'exception des inhibiteurs calciques de longue durée d'action et des alpha-bloquants qui peuvent être maintenus
- les oestrogènes arrêtés depuis 6 semaines

# Démarche diagnostique dans l'HAP

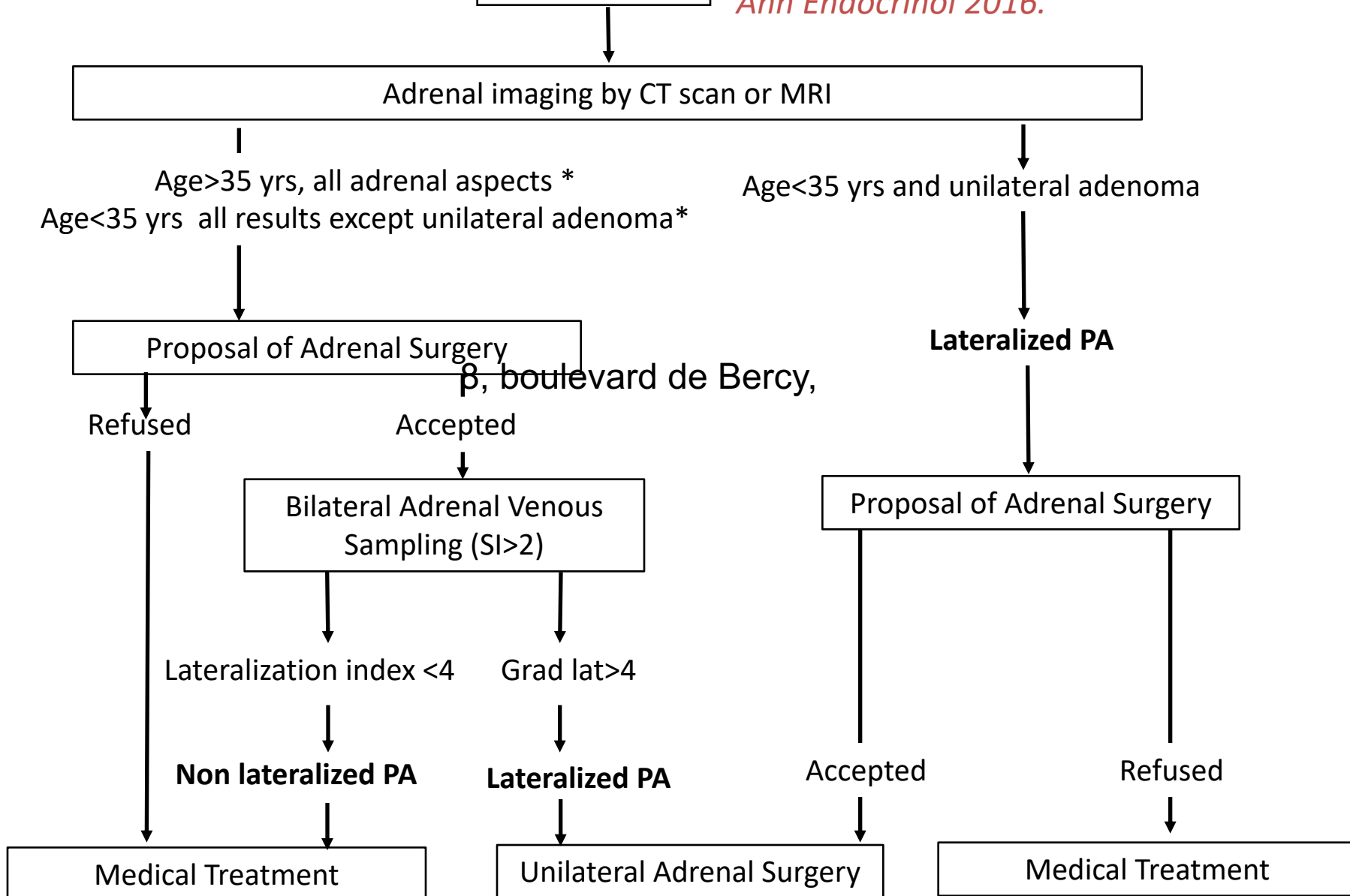
*D'après Recommandations Françaises publiées en 2016.*



# Bilan étiologique et prise en charge

PA Confirmed

*D'après Recommandations Françaises  
Ann Endocrinol 2016.*





Recherche d'une  
HTA secondaire  
sans point d'appel

**Cause endocrine**

**Syndrome de Cushing**  
Cortisol minuit  
Freinage minute  
Cortisolurie des 24h

**Phéochromocytome/  
Paragangliome**  
Métanéphrine, Normétanéphrine  
urinaire ou plasmatique

**Hyperaldostéronisme  
Primaire**  
Rénine/aldostérone x2

Devant une anomalie hormonale  
Réalisation d'un **angioscanner des surrénales sans et avec  
injection de produit de contraste**

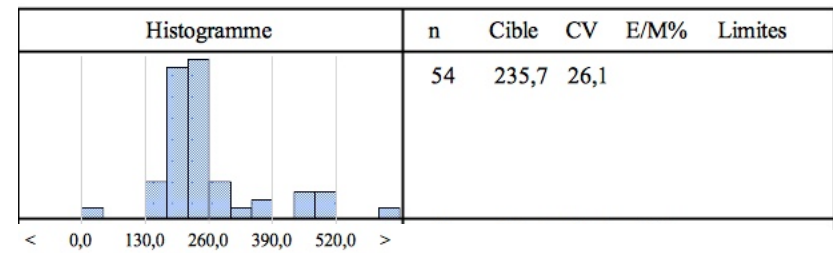
En pratique au laboratoire ?

# Diagnostic d'un hypercortisolisme?

- Freinage minute à la dexaméthasone (Dectancyl®)
- Prise de 2 cp Dectancyl 0,5 mg à minuit
- Prélèvement sérique à 8h le lendemain pour mesure du cortisol

➔ < 50 nmol/L // 2 µg/dL

- Cortisol libre urinaire des 24 heures
- Urines des 24 heures :
  - Recueil complet des urines des 24 heures
  - À distance d'un test de freinage
- Variabilité inter-technique :

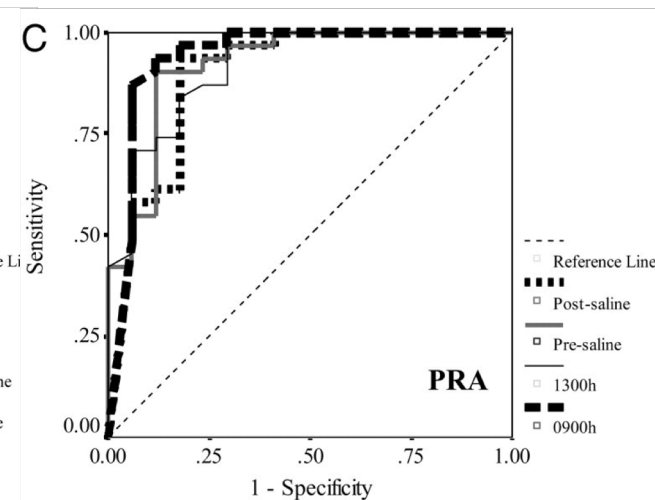
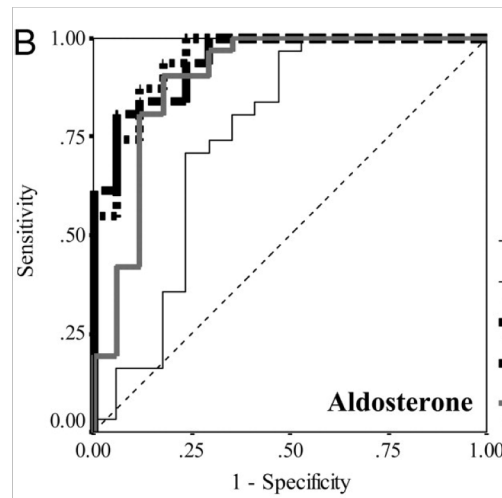
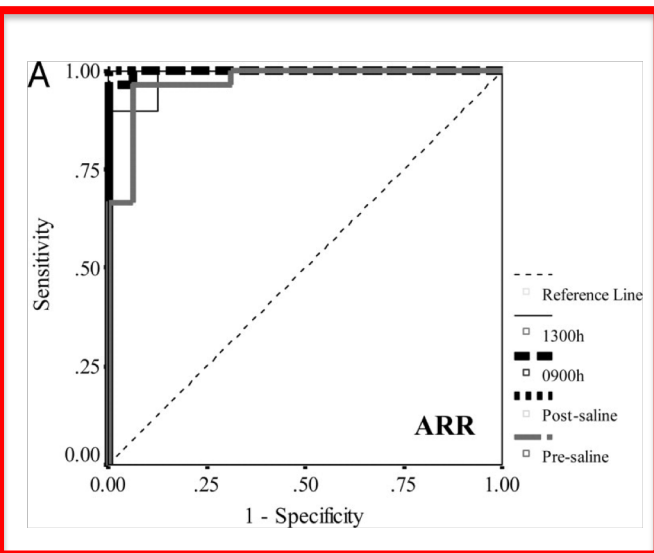


# Diagnostic d'un phéochromocytome/ paragangliome ?

- Catécholamines :
  - ~~Adrénaline~~
  - ~~Noradrénaline~~
  - ~~(Dopamine)~~
- Dérivés méthoxylés :
  - Métanéphrine
  - Normétanéphrine
  - (3-Méthoxythyramine)
- Sang :
  - Dérivés libres
- Urines des 24 heures :
  - Métabolites totaux

# Diagnostic d'un hyperaldostéronisme primaire ?

Dépistage = ratio aldostérone / rénine



# Concentration de Rénine Active

- Dosage immunologique de la molécule de rénine.  
→ Réaction antigène- anticorps : 3 kits différents
- Technique manuelle - détection RIA  $I^{125}$  : Kit CisBio®
- Méthodes automatisées



*IRMA CisBio®*



*Liaison XL, DiaSorin®*



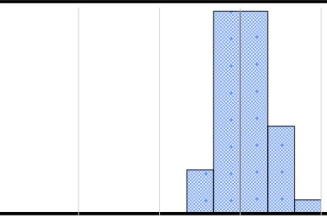



*Isys, IDS®*

# Comparaison inter-laboratoires

**18MR09 / RENINE (mUI/L)**

**Limites acceptables à ± 20,0 % (ProBioQual taux moyen)**

Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528:2015)

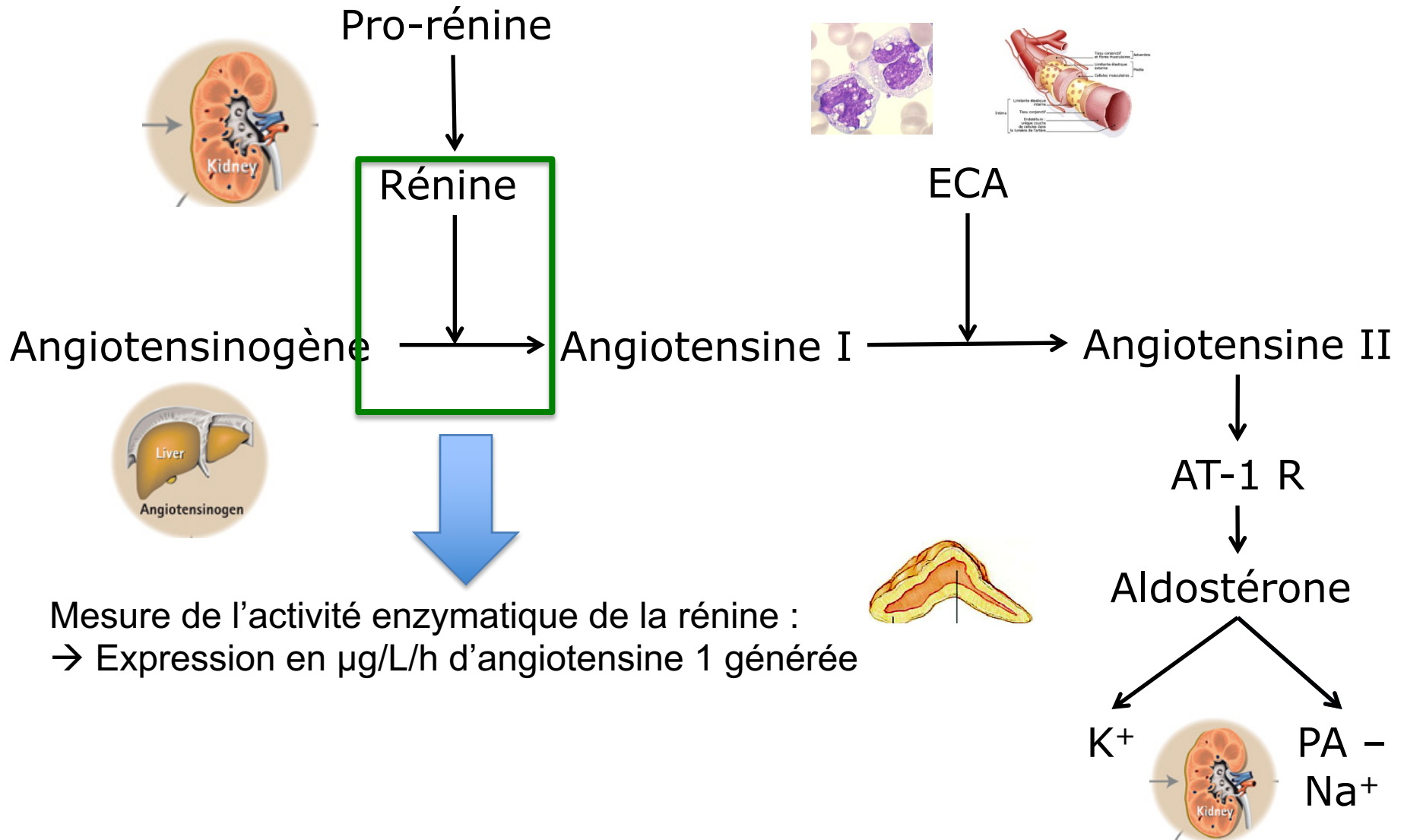
Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	M		51	51,26	10,8		
CISBIO Bioassays "RENIN III G"	BN		4	<b>60,49</b>	/		
DIASORIN Liaison / Liaison XL	S8 UKW, UKV		31	<b>48,42</b>	8,8	-5,5	38,74 - 58,10
IDS iSYS	SG DKG		16	<b>54,62</b>	5,5	6,6	43,54 - 65,70

< 10,00 30,00 50,00 70,00 90,00 >

Programme ProBioQual

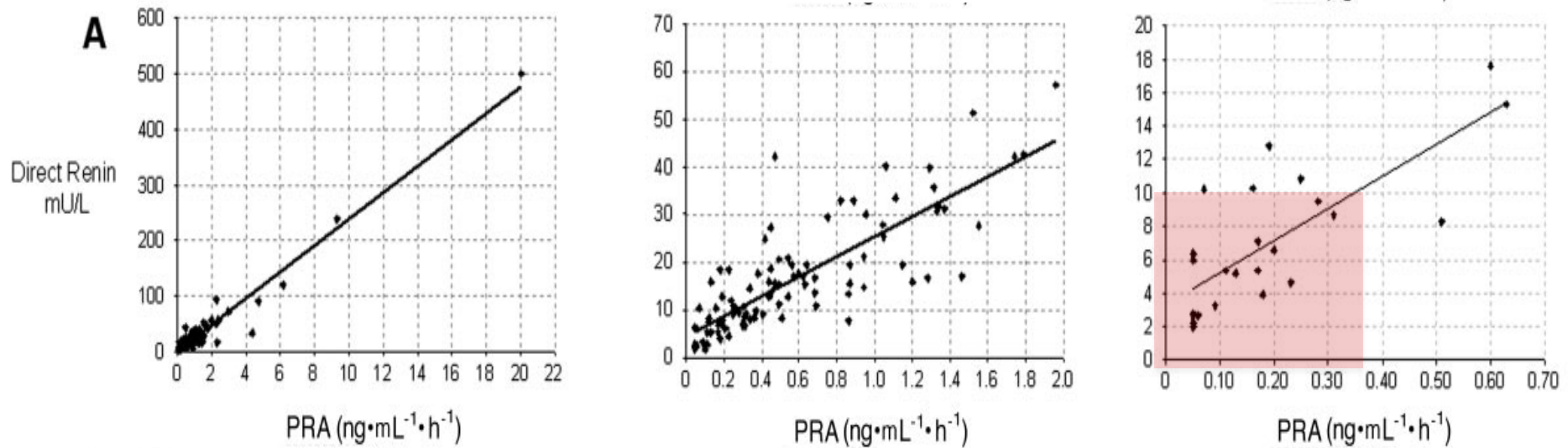
- Standardisation MRC II 68/356
- 1 mUI/L environ 1,58 pg/mL
- Pour le calcul du ratio, on utilise par défaut 5 mUI/L si < 5 mUI/L

# Activité rénine plasmatique



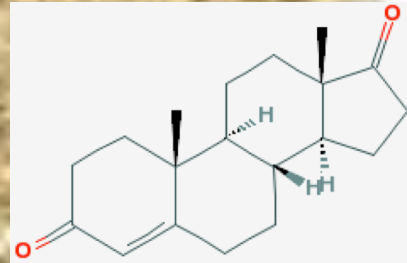


# PRA ou PRC ?

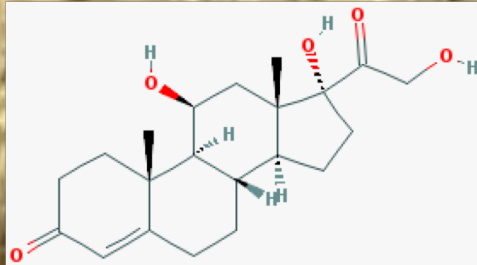


PRA beaucoup moins répandue que PRC

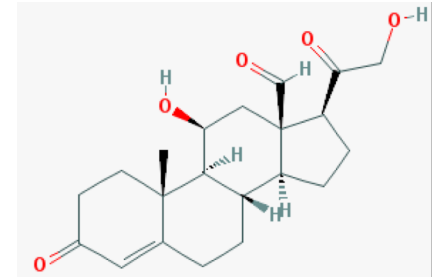
# Aldostérone plasmatique



Androgènes  
nmol/L



Glucocorticoïdes  
nmol/L



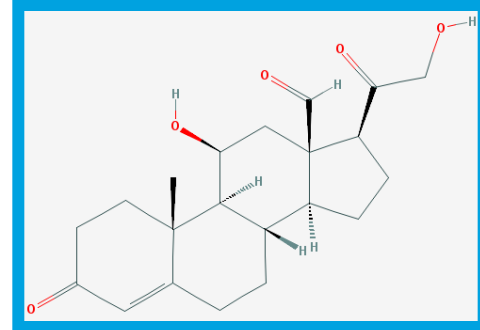
Aldostérone  
pmol/L

Sensibilité et Spécificité

++++

# Les dosages d'aldostérone

- Une cinquantaine de laboratoire
- Une 10<sup>aine</sup> de méthodes différentes
- Immuno-analyse : détection RIA



- Immuno-analyse automatisée : détection CLIA



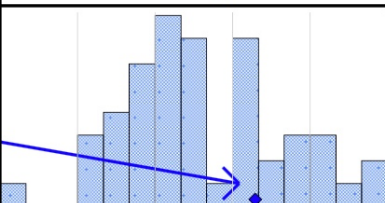
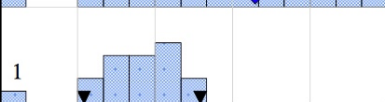

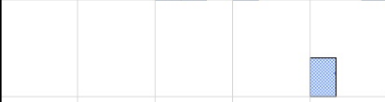


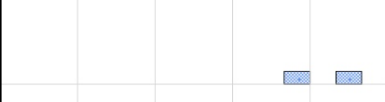
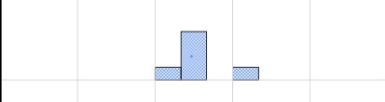


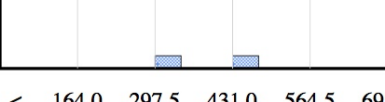
DiaSorin®



Isys, IDS®

# 15ME06 / ALDOSTERONE (pmol/L)

Limites acceptables à ± 36,7 % (Ricos souhaitable)  
Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528)

Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS ♦ LC-MSMS : 469,0 pmol/L	P		48	378,7	37,8		
BECKMAN "RIA" (IM1664)	AO		18	<b>275,8</b>	24,9	-27,2	174,6 - 377,0
Cisbio Bioassays "RIACT"	AN		4	<b>455,7</b>	/		
DIASORIN "P2714 RIA"	A9		3	<b>598,7</b>	/		
DIASORIN LIAISON	S8 UKW, UKV		9	<b>470,3</b>	11,3	24,2	297,7 - 642,9
DIASource "RIA CT"	AR		1	<b>260,8</b>	/		
DSL France "Active Coated Tube RIA"	AS		2	<b>581,1</b>	/		
IDS - ISYS	SG DKG		6	<b>361,0</b>	/		
Autres	XX		2	295,0	/		
Divers "TRITIUM"	WX		1	<b>680,0</b>	/		
LC-MSMS	3M		2	<b>389,5</b>	/		

< 164,0 297,5 431,0 564,5 698,0 >

# 18ME10 / ALDOSTERONE (pmol/L)

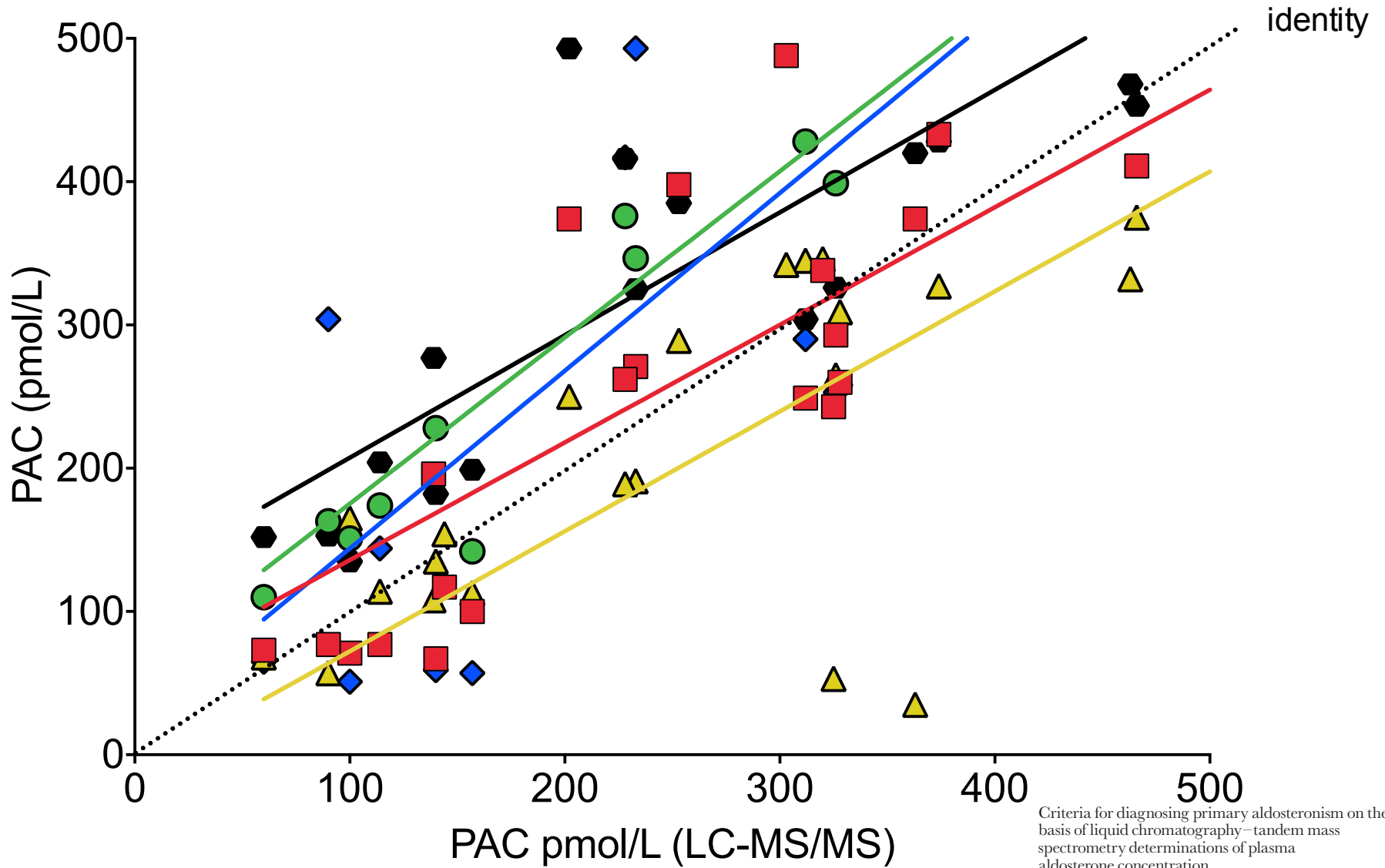
**Limites acceptables à ± 36,7 % (Ricos souhaitable)**

Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528:2015)

Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	P		54	428,0	12,6		
BECKMAN "RIA" (IM1664)	AO		8	460,8	14,9	7,7	281,2 - 640,4
CISBIO Bioassays "RIACT"	AN		2	429,5	/		
DIASORIN Liaison	S8 UKW, UKV		25	400,0	11,1	-6,5	253,2 - 546,8
DIASource "RIA CT"	AR		1	1083,3	/		
DSL France "Active Coated Tube RIA"	AS		1	516,0	/		
IDS iSYS	SG DKG		7	441,6	9,3	3,2	274,9 - 608,3
LC-MSMS	3M		9	455,1	14,5	6,3	279,2 - 631,0
Autres	XX		1	440,0	/		

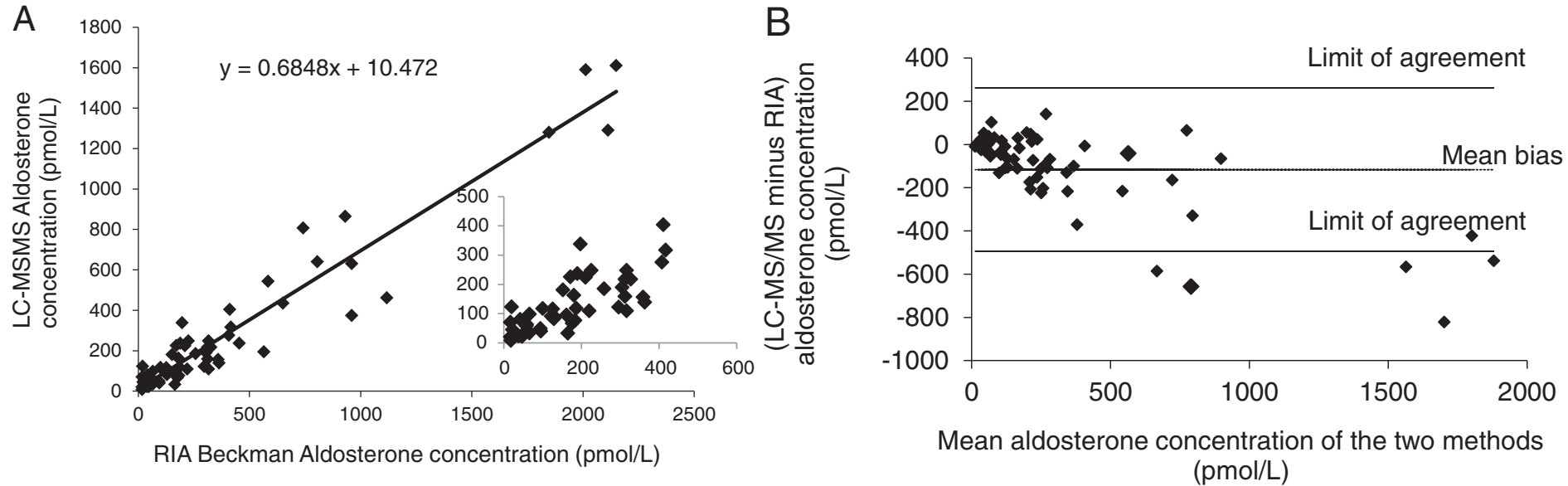
< 0,0 200,0 400,0 600,0 800,0 >

# Les aldostérones plasmatiques



■ Coat-a-count RIA    ● Cisbio RIA    ▲ IBL RIA    ◆ Beckman RIA    ● Liaison CLIA

# LC-MS/MS *versus* RIA (Beckman®)



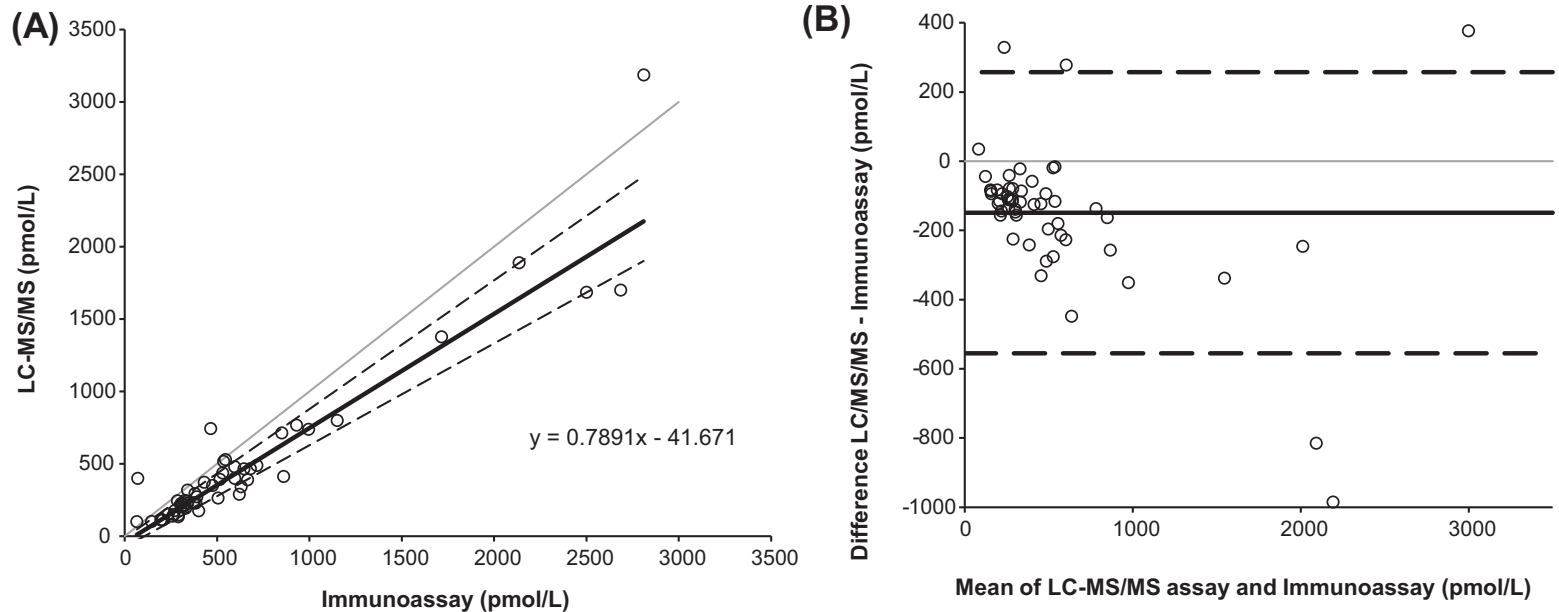
Development and validation of a method using supported liquid extraction for aldosterone determination in human plasma by LC-MS/MS



Cécile Meunier<sup>a</sup>, Dominique Blondelle<sup>a</sup>, Patrice Faure<sup>a,b</sup>, Jean-Philippe Baguet<sup>c,d,1</sup>, Caroline Le Goff<sup>e</sup>, Olivier Chabre<sup>f</sup>, Véronique Ducros<sup>a,\*</sup>

Clinica Chimica Acta 447 (2015) 8–15

# LC-MS/MS *versus* immuno-analyse



**Fig. 2.** Method comparison for aldosterone, between the LC-MS/MS method and an immunoassay in routine clinical use in the UK; (A) Passing-Bablok analysis yielded the equation LC-MS/MS = 0.789(RIA) - 41.7, linear regression  $r^2 = .88$ ,  $n = 54$ . (B) Bland-Altman analysis demonstrated a mean negative bias of -148.7 pmol/L (95% CI -205.3 to -92.1) for the UPLC-MS/MS method.

## Quantitation of aldosterone in human plasma by ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry

Edward Hinchliffe<sup>a,\*</sup>, Stephanie Carter<sup>a</sup>, Laura J. Owen<sup>b</sup>, Brian G. Keevil<sup>b</sup>

Journal of Chromatography B, 913-914 (2013) 19-23



# Aldostérone

## Rénine



- Les unités !!!
  - Rénine : pg/mL ou mUI/L ?
  - Aldostérone : pmol/L ou pg/mL ?
- Les méthodes de dosage de l'aldostérone

# Des prélèvements standardisés !

---

- Quand ?
  - Le matin, 2 heures après le lever
- Comment ?
  - En position semi-assise pendant 15 minutes

# Quel cutoff utilisé ?

**Table 6.** Aldosterone-renin ratio cutoff values, depending on assay and based on whether plasma aldosterone concentration, plasma renin activity, and direct renin concentration are measured in conventional or Système International units

	PRA (ng/ml/h)	PRA (pmol/liter/min)	DRC* (mU/liter)	DRC* (ng/liter)
<b>PAC (as ng/dL)</b>	20	1.6	2.4	3.8
	30 <sup>†</sup>	2.5	3.7	5.7
	40	3.1	4.9	7.7
<b>PAC (as pmol/liter)</b>	750 <sup>†</sup>	60	91	144
	1000	80	122	192

ARR = aldosterone-renin ratio; PAC = plasma aldosterone concentration; PRA = plasma renin activity; DRC = direct renin concentration; SI = Système International.

**The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline**

Rossi *et al.* 2016, Liaison<sup>®</sup> DiaSorin<sup>®</sup> : 57,1 pmol/mUI

Manolopoulos *et al.* 2015, Isys<sup>®</sup>, IDS<sup>®</sup>: 31,1 pmol/mUI

Burello *et al.* 2016, Liaison<sup>®</sup> DiaSorin<sup>®</sup> : 102,7 pmol/mUI/L

Guo *et al.* JCEM 2018, LC-MS/MS: 55,0 pmol/mUI

Baron *et al.* Hypertens 2018, LC-MS/MS : 46 pmol/mUI

etc...

# En conclusion

---

- Prescrire les bon dosages, dans les bonnes conditions
- Les hypercortisolismes ont souvent d'autres signes cliniques. En première intention, cortisolurie des 24h et freinage minute
- Le diagnostic des phéochromocytomes/paragangliome est basé sur la mesure des dérivés méthoxylés. Ces patients doivent être pris en charge dans des centres spécialisés
- En cas d'élévation du rapport aldostérone sur rénine, adresser le patient pour confirmation diagnostique dans des centres spécialisés

# MERCI

---

En cas de question sur les dosages

[stephanie.baron@aphp.fr](mailto:stephanie.baron@aphp.fr)

En cas de question clinique

[laurence.amar@aphp.fr](mailto:laurence.amar@aphp.fr)