

Hypertension et aldostérone

44^{ème} Colloque National des biologistes des Hôpitaux

Atelier A7-24 septembre 2015

Delphine Drui*

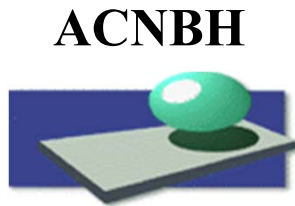
Kalyane Bach**



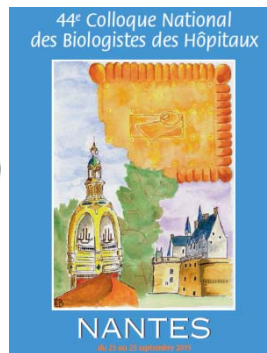
*Clinique d'Endocrinologie, CHU Nantes

**Laboratoire de Biochimie-Hormonologie, CHU Nantes





ODPC N°1495



44^{ème} Colloque National
des Biologistes des Hôpitaux
Nantes, 23-25 septembre 2015



DECLARATION D'INTERET DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION REALISEES POUR L'ACNBH

Dr DRUI Delphine

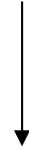
Dr BACH Kalyane

Exerçant au CHU de Nantes

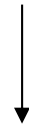
déclarent sur l'honneur

ne pas avoir d'intérêt, direct ou indirect (financier) avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'édition de logiciels susceptible de modifier mon jugement ou mes propos, **concernant le DMDIV et/ou le sujet présenté.**

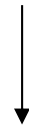
HTA



HTA secondaire



HTA secondaire à une pathologie endocrinienne



Hyperaldostérionisme primaire

HTA

- 972 millions de personnes dans le monde
- 12 millions en France
- Majorité des cas: aucune cause → HTA essentielle
- 9,1 % des cas: HTA secondaires
 - maladies rénales ou rénovasculaires
 - Sténose athéromateuse artérielle rénale
 - Fibrodysplasie
 - Endocrinopathies
 - Surrénales
 - Autres (hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, acromégalie, tumeur à rénine)

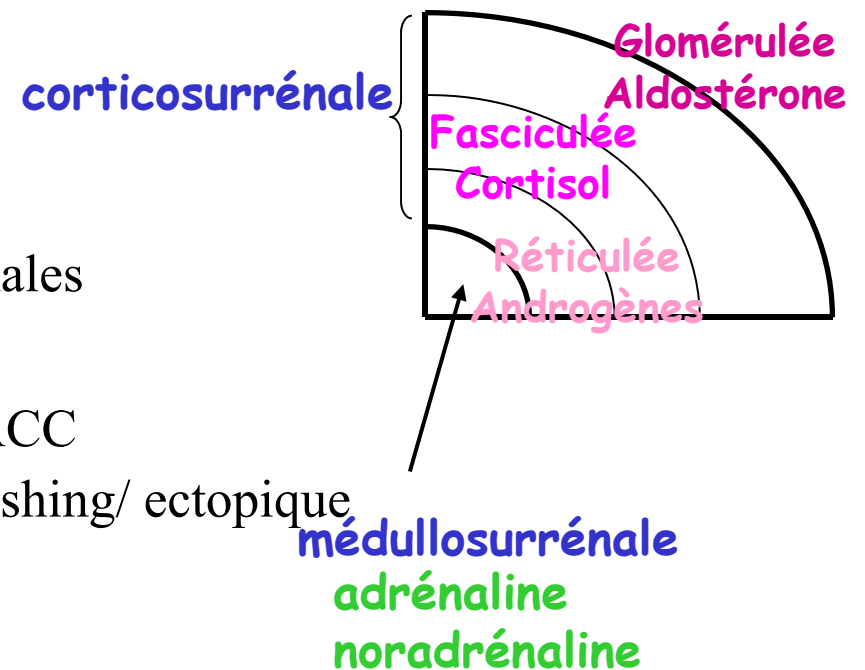
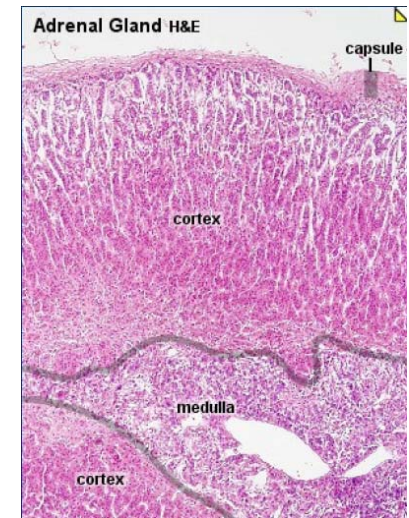
Messerli FH, Lancet 2007;370:591–603.

Kearney PM, Lancet 2005;365:217–23.

Omura M, Hypertens Res 2004;27:193–202.

Surrénales

- Médullo-surrénale
 - Phéochromocytome
 - PGL fonctionnel
- Cortico-surrénale
 - Hyperaldostéronisme primaire
 - Adénome de Conn
 - Hyperplasie bilatérale des surrénales
 - Hypercorticisme
 - ACTH indépendant: adénome, ACC
 - ACTH dépendant: malade de Cushing/ ectopique
- Incidentalome surrénalien



HTA endocrines

- Intérêt d'identifier une HTA endocrine: possibilité fréquente de guérison
 - ≠ HTA essentielle
- Relative rareté: pas de dépistage pour tous!
- Dépistage ciblé
 - HTA résistante au traitement
 - Arguments cliniques ou biologiques évocateurs: hypokaliémie, morphotype cushingoïde ou acromégale, HTA paroxystique

**PRISE EN CHARGE DE
L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
DE L'ADULTE**Société Française d'Hypertension Artérielle - www.sfhta.org

janvier 2013

RESUME

LES RENDEZ-VOUS DE L'HYPERTENDU

AVANT DE DÉBUTER LE TRAITEMENT

- 1) Confirmer le diagnostic, avec mesures tensionnelles en dehors du cabinet médical.
- 2) Mettre en place les mesures hygiéno-diététiques.
- 3) Réaliser un bilan initial.
- 4) Organiser une consultation d'information et d'annonce de l'HTA.

PLAN DE SOIN INITIAL (6 PREMIERS MOIS)

- 1) Objectif principal : contrôle de la pression artérielle dans les 6 premiers mois.
- 2) Privilégier cinq classes d'antihypertenseurs qui ont démontré une prévention des complications cardiovasculaires chez les hypertendus.
- 3) Choix individualisé du premier traitement antihypertenseur, tenant compte notamment de la persistance.
- 4) Privilégier les bithérapies (fixes) en cas d'échec de la monothérapie, puis une trithérapie si nécessaire.
- 5) S'assurer de la bonne tolérance.

PLAN DE SOIN A LONG TERME

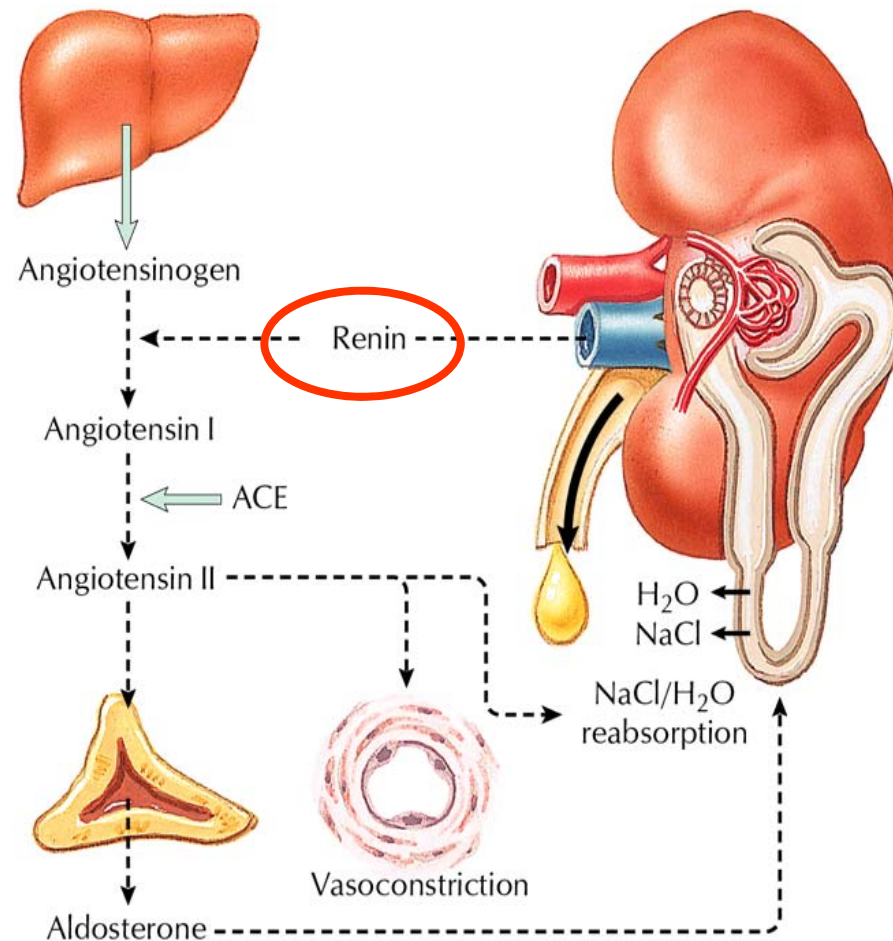
- 1) HTA non contrôlée à 6 mois sous trithérapie: avis spécialisé après avoir vérifié la bonne observance et l'HTA en dehors du cabinet médical.
- 2) En cas d'HTA contrôlée, visite tous les 3 à 6 mois.
- 3) Dépister la mauvaise observance des traitements antihypertenseurs.
- 4) Favoriser la pratique de l'automesure tensionnelle.
- 5) Après 80 ans, objectif modulé sans dépasser 3 antihypertenseurs.
- 6) Après complication cardiovasculaire, ajustement des traitements et maintien de l'objectif tensionnel.

3 - Réaliser un bilan initial comportant systématiquement :

- un examen clinique, avec recherche de facteurs provoquant ou aggravant une HTA,
- un bilan biologique comportant ionogramme sanguin, créatininémie avec débit de filtration glomérulaire estimé, glycémie à jeun, bilan lipidique et protéinurie, la recherche de la microalbuminurie n'est recommandée que chez le diabétique,
- un électrocardiogramme de repos.

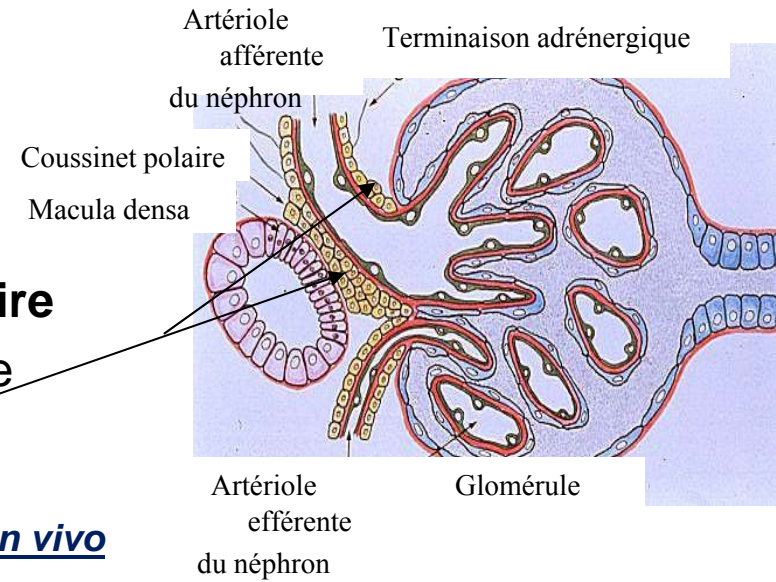
Une hypokaliémie, une insuffisance rénale, une protéinurie doivent faire suspecter une HTA secondaire.

Systeme rénine-angiotensine-aldostérone

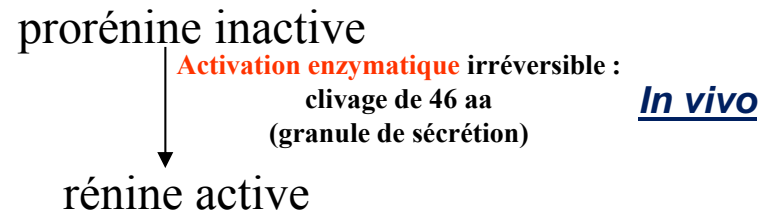


Rénine

345 aa, environ 40 kDa
Gène REN, 1q32



Localisation rénale: appareil juxtaglomérulaire
cellules myoépithéliales de l'artériole afférente

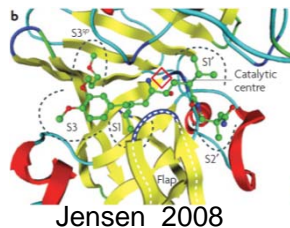


Stimuli:

- Diminution PA rénale barorec artériole afférente
- Diminution concentration Na urines primitives chémorec macula densa
- Augmentation concentration plasmatique angiotensine II rétrocontrôle neg

Formes circulantes:

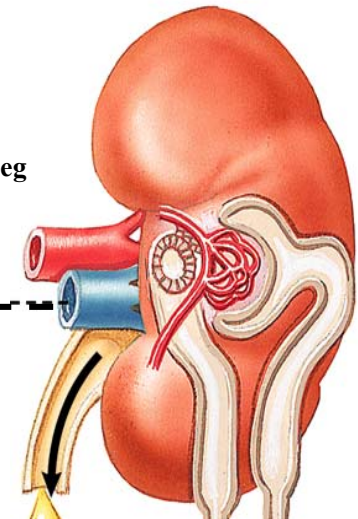
rénine active + prorénine inactive 90%



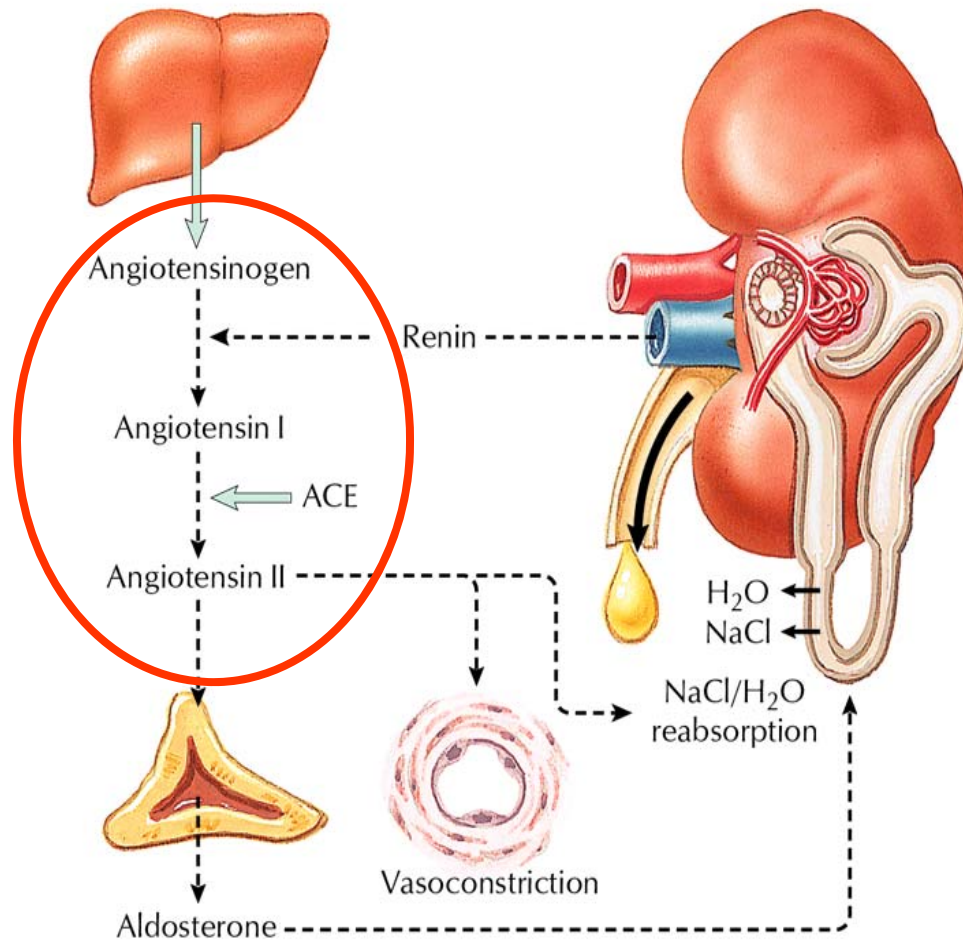
↓ **Activation non enzymatique** réversible :
cryoactivation, acidification
(protéolyse partielle, démasquage site actif par modification conformationnelle)

« rénine active »

In vitro: attention Préanalytique!



Jensen 1991
Monnot 2012



Rénine, hormone avec activité enzymatique aspartyl protéase : clivage de l'angiotensinogène



angiotensinogène

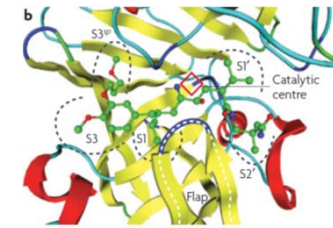
GlycoP hépatique, élimination rénale

Rénine

14 aa en Nt, niveau Asp

angiotensine I

Décapeptide inactif



Jensen 2008

Endothélium pulmonaire ou rénal
Membranaire ou circulante
Métalloenzyme
Carboxypeptidase

ECA

2 aa en Ct

angiotensine II

Octapeptide actif

T1/2 brève 90 secondes

AT1

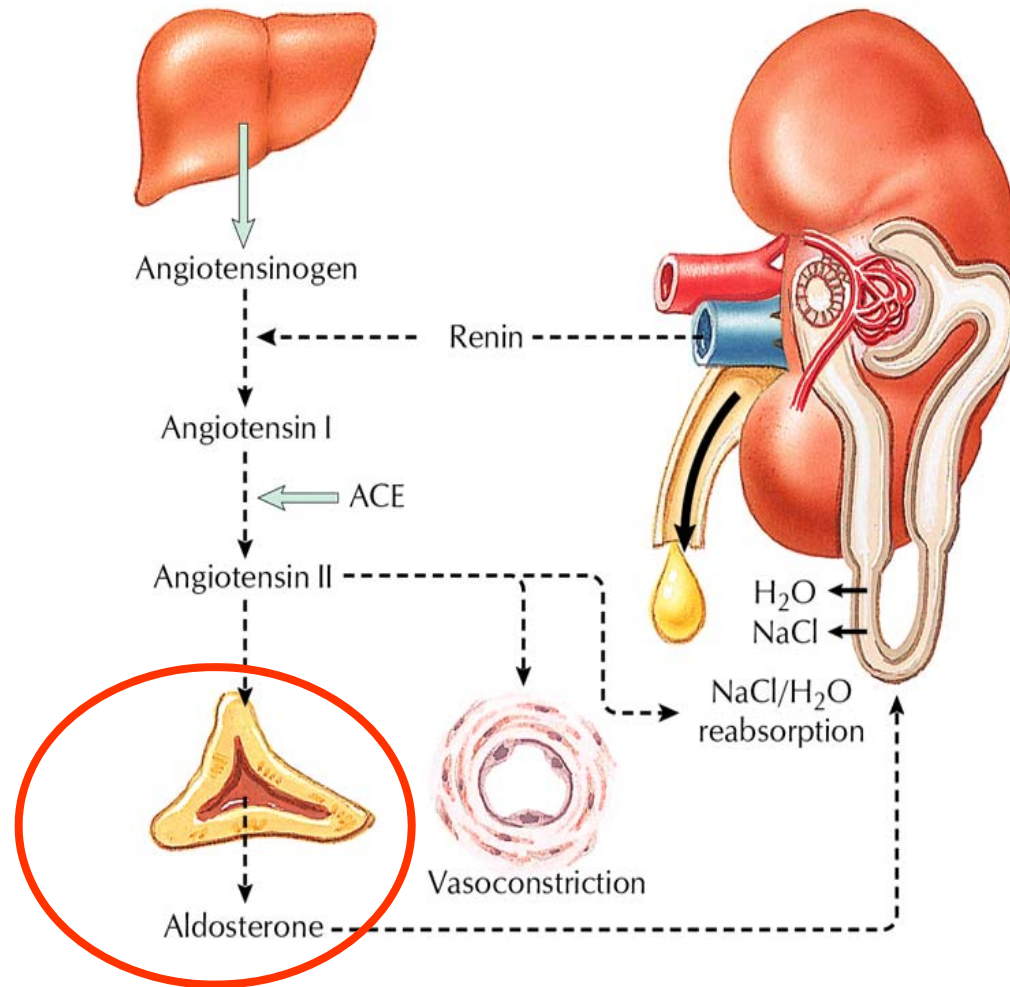
AT2

Ubiquitaire

Rôle PA et balance électrolytique



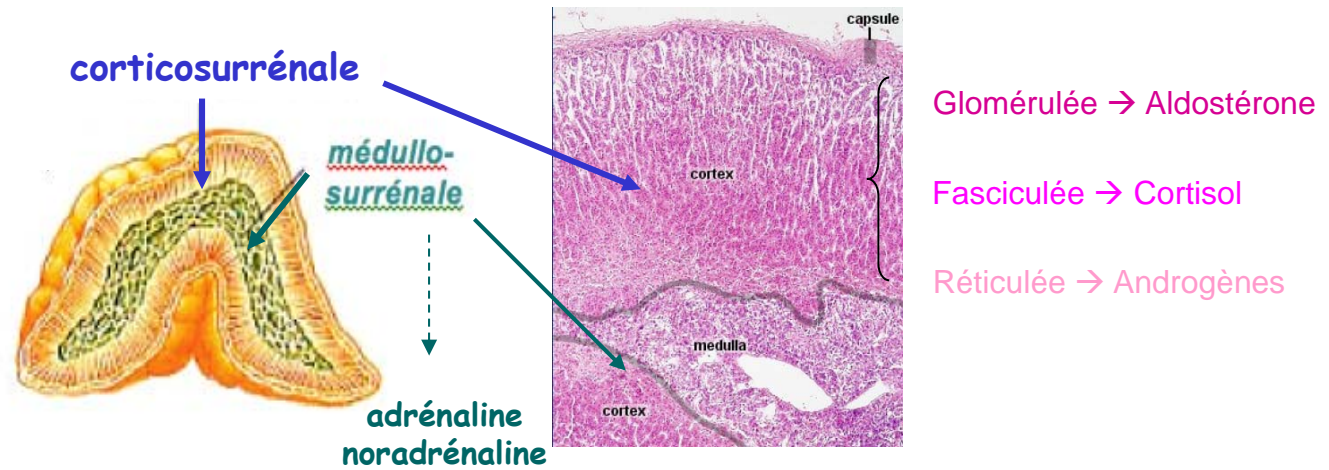
Aldostérone



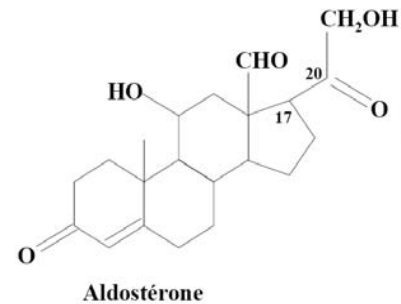
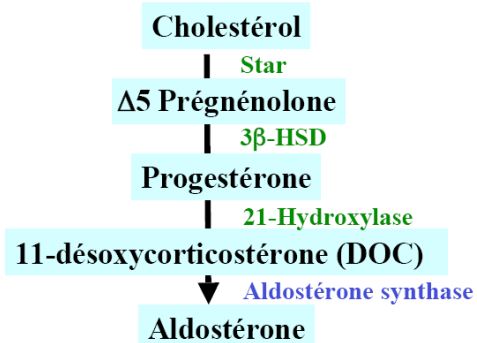
Aldostérone

Hormone stéroïde

Zone glomérulée de la corticosurrénale



Synthétisée à partir du cholestérol



Formes circulantes

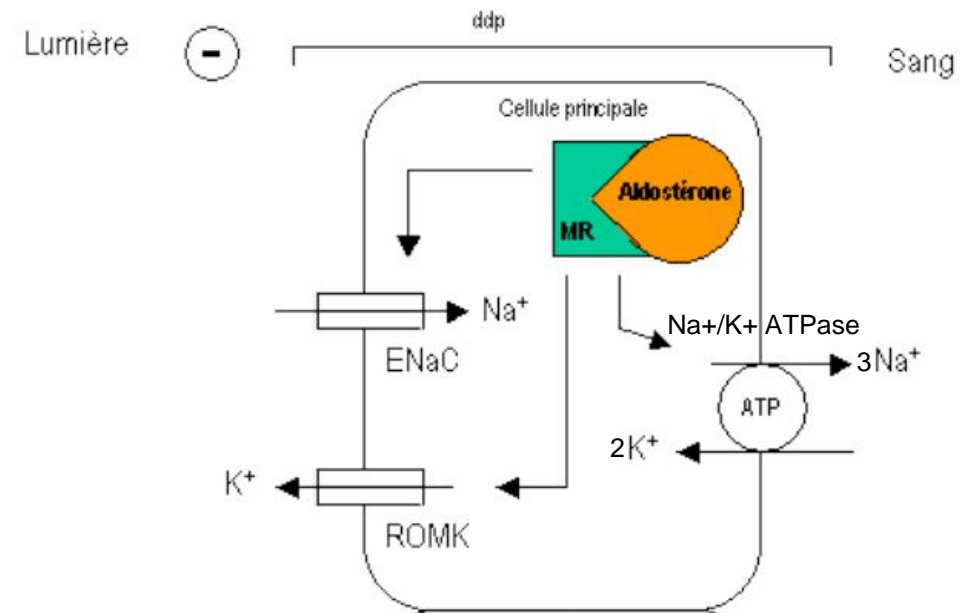
pas de protéine de transport spécifique dans la circulation sanguine
albumine 60%, CBG 20%

Action minéralocorticoïde de l'aldostérone

- réabsorption tubulaire du sodium : action sur la volémie → augmentation
- excrétion tubulaire du potassium : action sur la kaliémie → diminution

Récepteur rénal MR

Autre agoniste: cortisol



ENaC Epithelial Na Channel
ROMK Renal Outer Medullary K channel

Stimuli

Angiotensine II (AT1R)

Hyperkaliémie (canal Ca V dépendant)

Dosage de la rénine

Préanalytique:

Prélèvement sur tube EDTA

Transport et centrifugation à température ambiante (éviter cryoactivation prorénine)

Ne pas conserver à +4°C

Après décantation, dosage immédiat ou conservation 1 mois -20°C

Activité rénine plasmatique:

Estimation de la production d'angiotensine II (non dosable) par la mesure de la production d'angiotensine I par la rénine plasmatique

Dosage radioimmunologique en deux temps:

1/ Production de l'angiotensine I (1h30 à 18h)

2/ Dosage RIA de l'angiotensine I produite (3h)

Long, spécialisé, peu réalisé, supplanté par le dosage direct de la rénine

Dosage direct de la rénine:

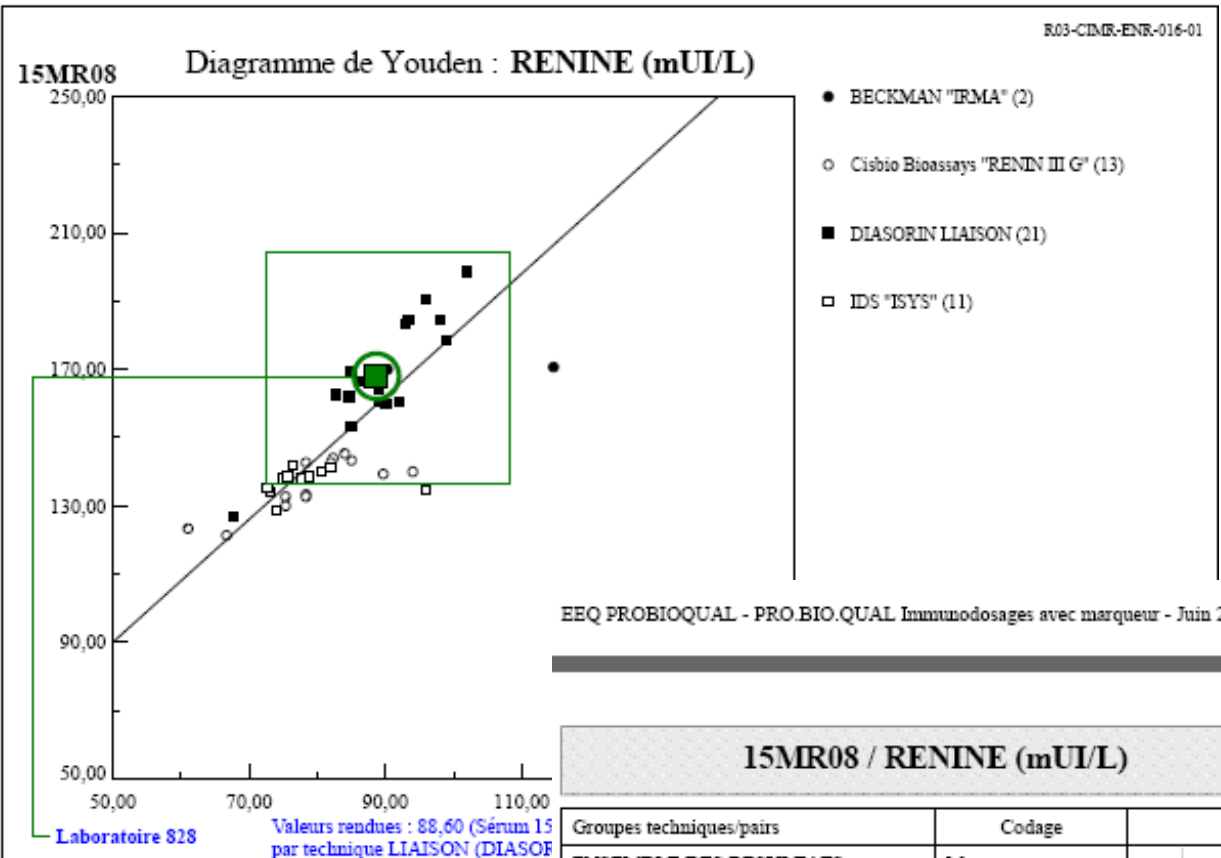
Technique sandwich

Mêmes conditions préanalytiques que pour l'activité rénine

Techniques de dosages manuelles en radioimmunoanalyse ou automatisées

Standardisation possible des kits de dosage (étalon NIBSC 68/356)

Expression des résultats en $\mu\text{UI/mL}$ ou pg/mL ($1 \text{ pg/mL} = 1,6 \text{ à } 1,8 \mu\text{UI/mL}$)



EEQ PROBIOQUAL - PRO.BIO.QUAL Immunodosages avec marqueur - Juin 2015

R03-CIMR-ENR-016-01

15MR08 / RENINE (mUI/L)		Limites acceptables à ± 20,0 % (ProBioQual taux élevé) Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528)					
Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	M		47	152,46	14,3		
BECKMAN "IRMA"	BO		2	170,40	/		
Cisbio Bioassays "RENIN III G"	BN		13	136,47	6,3	-10,5109,18	-163,76
DIASORIN LIAISON	S8 UKW, UKV		21	170,81	8,5	12,0136,65	-204,97
IDS "ISYS"	SG DKG		11	137,55	2,6	-9,8110,04	-165,06

Laboratoire 828 - Votre résultat : 168,0 mUI/L

< 100,00 127,00 154,00 181,00 208,00 >

Dosage de l'aldostérone

Préanalytique:

sanguins Prélèvement sur tube sec, EDTA

Conservation 5 j 2 – 8 °C ou 1 mois -20°C

Urinaires (urines de 24h) : dosage de l'aldostérone après hydrolyse acide de son métabolite, l'aldostérone 8 glucuronide

Pas de standardisation internationale

Expression des résultats en pmol/L
ou pg/mL

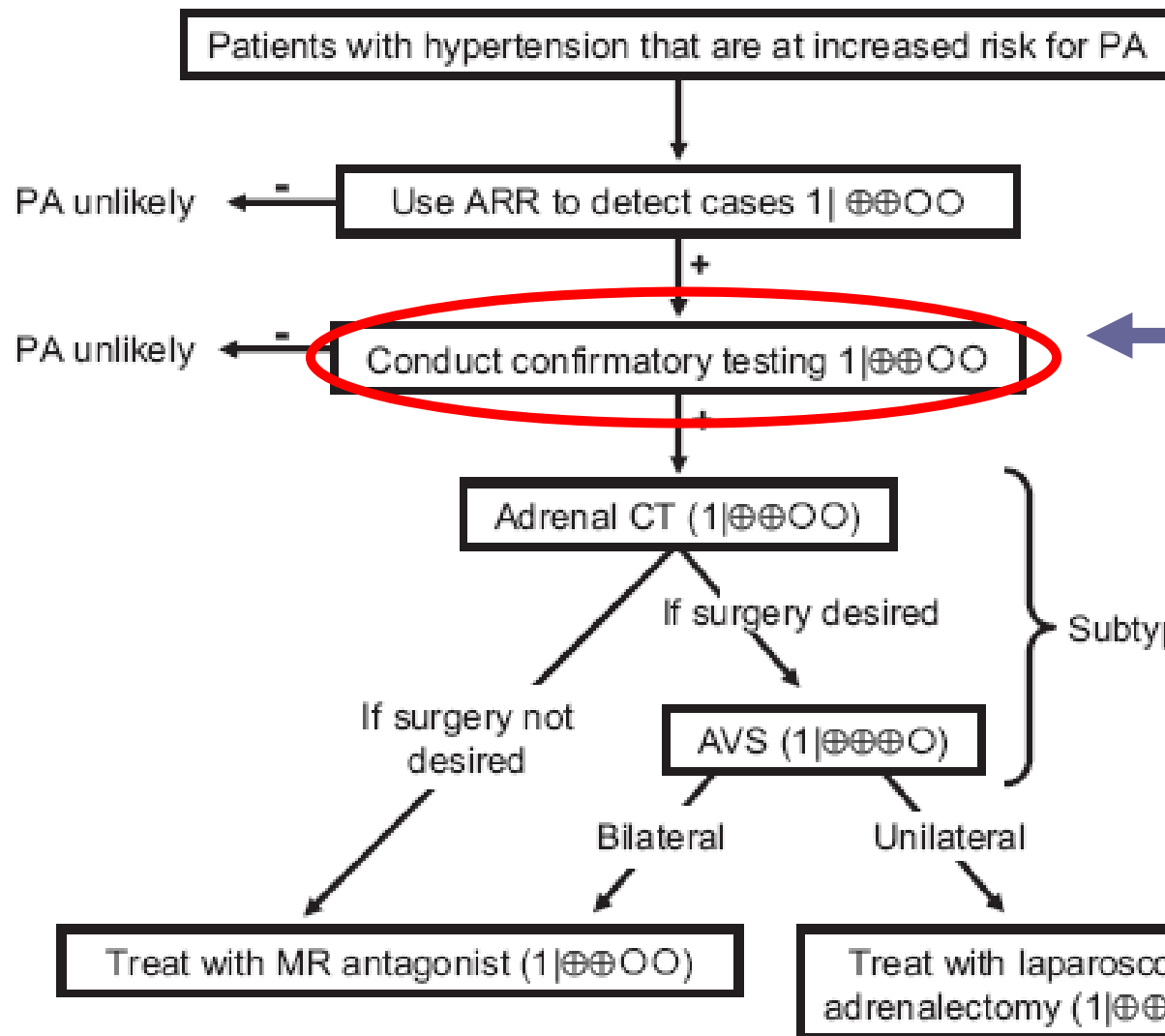
(1 pg/mL = 2,775 pmol/L)

15ME07 / 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 : 809,0 pmol/L	P		48	811,5	15,1		
BECKMAN "RIA" (IM1664)	AO		17	798,6	16,8	-1,6	506-1092
Cisbio Bioassays "RIACT"	AN		4	815,9	/		
DIASORIN "P2714 RIA"	A9		2	1023,0	/		
DIASORIN LIAISON	S8 UKW, UKV		12	810,4	9,5	-0,1	513-1108
DIASource "RIA CT"	AR		1	853,6	/		
DSL France "Active Coated Tube RIA"	AS		2	930,0	/		
IDS - ISYS	SG DKG		6	736,7	/		
Autres	XX		2	534,0	/		
Divers "TRITIUM"	WX		1	530,0	/		
LC-MSMS	3M		1	1043,0	/		

HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE

- Chez qui?
- Comment dépister?
- Comment confirmer?
- Diagnostic étiologique?
- Traitement?

Clinique-hormonologie-imagerie (= endocrinologie)



- Oral sodium load
- Saline infusion (SIT)
- Fludrocortisone
- Captopril

Pas de gold standard
 Pas de test standardisé
 Pas de norme
 Ne prédisent pas l'issue opératoire

'Definitively confirm or exclude the diagnosis'

Chez qui?

Consensus SFE-SFHHTA-AFCE, présenté SFE octobre 2013

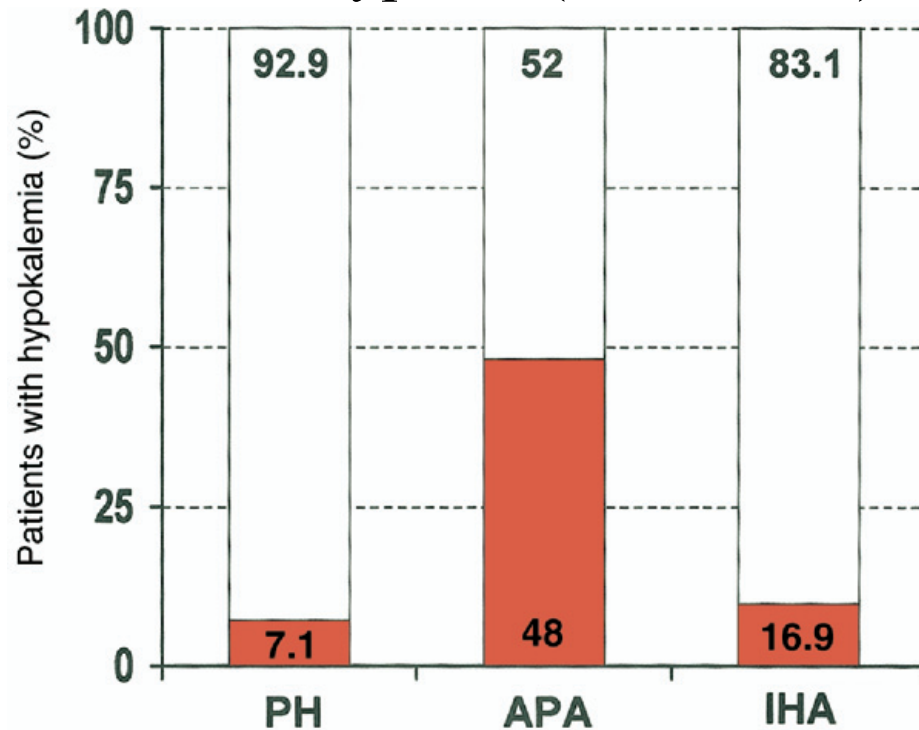
- HTA sévère grade 3 $\geq 180/110$ mmHg
- HTA résistante (triT dont thiazidique)
- hypoK $\leq 3,5$ mmol/l, permanente ou intermittente, spontanée ou induite par un diurétique
 - normoK si autre raison de rechercher HAP
- avant l'âge de 30 ans
- incidentalome surrénalien ≥ 10 mm
- retentissement sur organes cibles ou morbidité CV disproportionnés avec niveau et durée d'évolution de l'HTA
- sujet jeune (≤ 30 ans) avec une histoire familiale d'HAP e/o histoire familiale d'HTA avant 30 ans e/o ATCD familial 1° degré d'AVC hémorragique avant 50 a

Funder et al., JCEM 2008; 93:3266 (USA)

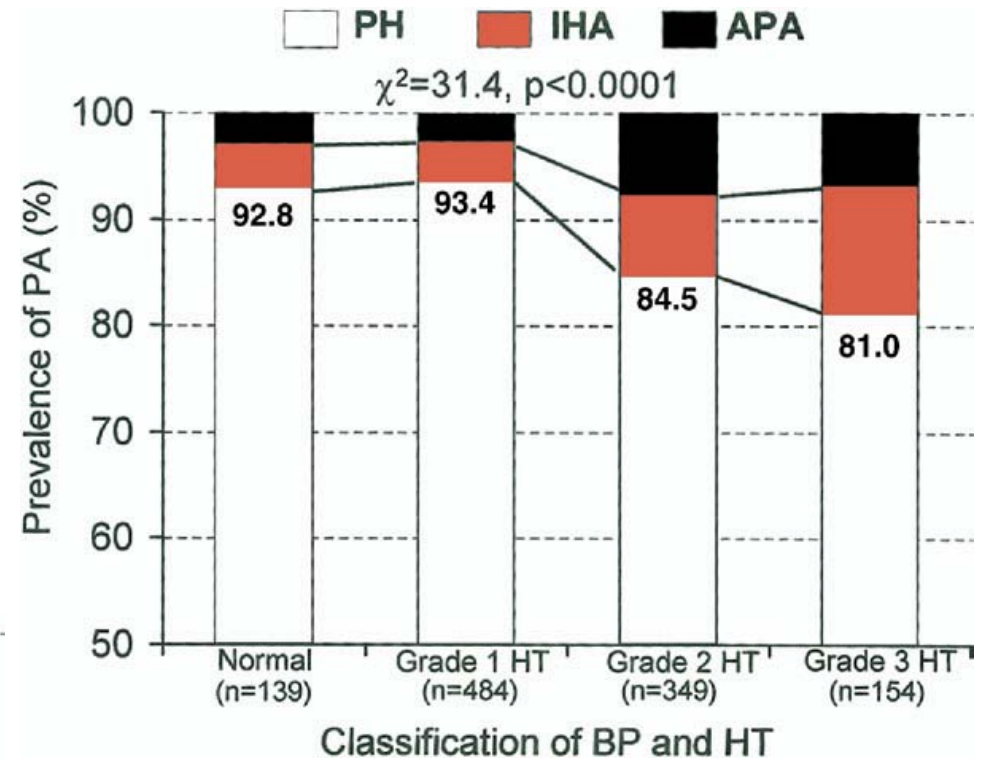
- HTA stade 2 ($>160/100$ mmHg) ou stade 3 ($> 180/110$ mmHg)
- HTA résistante au traitement
- hypoK spontanée ou induite par les diurétiques
- incidentalome surrénalien
- histoire familiale d'HTA à début précoce ou d'AVC à moins de 40 ans.
- Antécédent familial au 1° degré hyperaldostéronisme

Rossi GP, PAPPY Study
J Am Coll Cardiol. 2006;
 48(11):2293-300.

HTA et hypoK⁺ (inconstante)

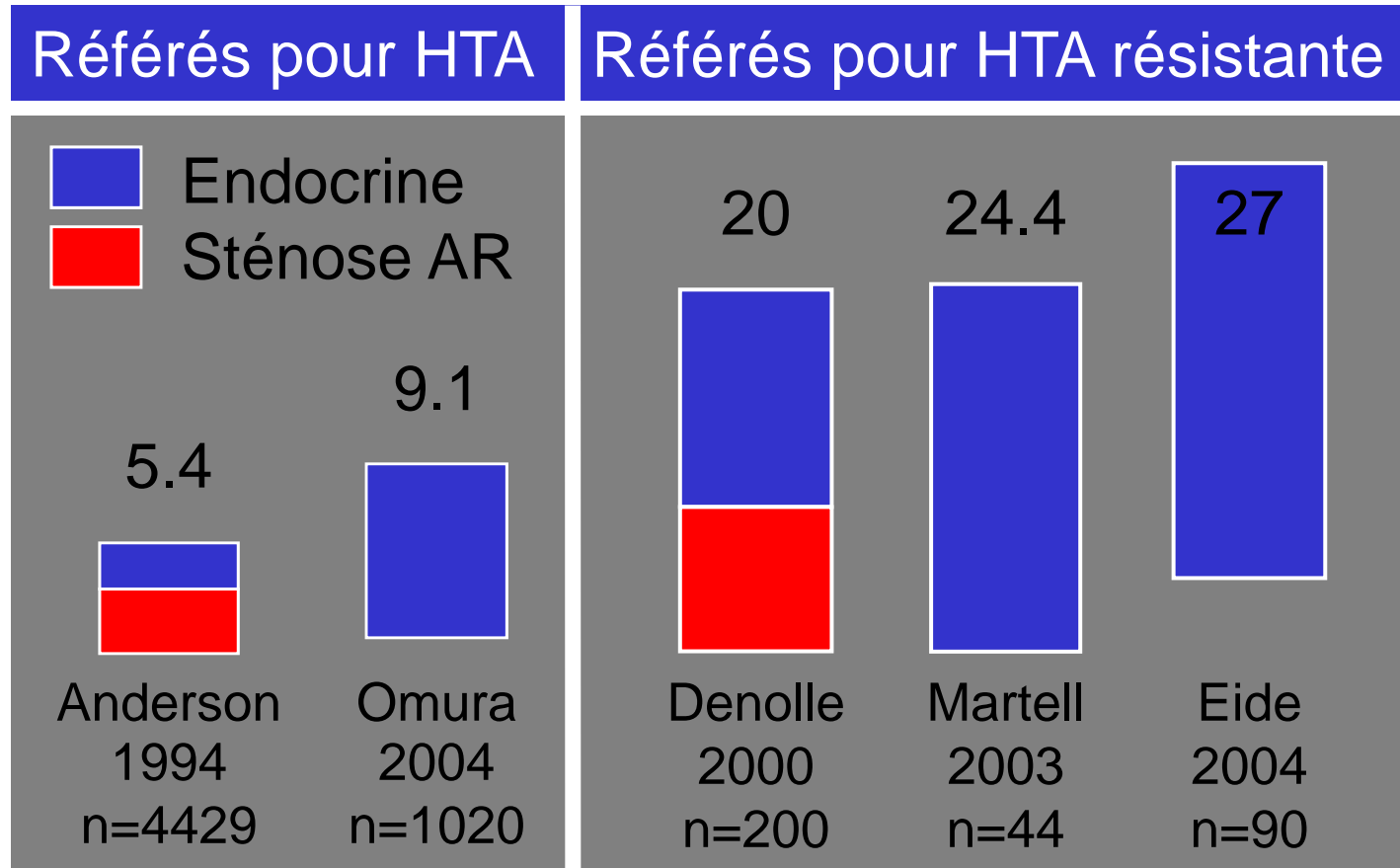


HTA résistante



Etude prospective
 1 180 patients (age 46+/-12ans)
 adressés à 14 centres de référence d'HTA
 inclus des manière consécutive
 ARR >40
 1,125 (95.3%) analysable
 1125 patients, 11,2% d'HAP
 4,8% APA
 6,4% IHA

Distribution causes HTA 2ndr



Diagnostic selon les méthodes et critères de chaque auteur, %

Prévalence hyperaldo dans HTA

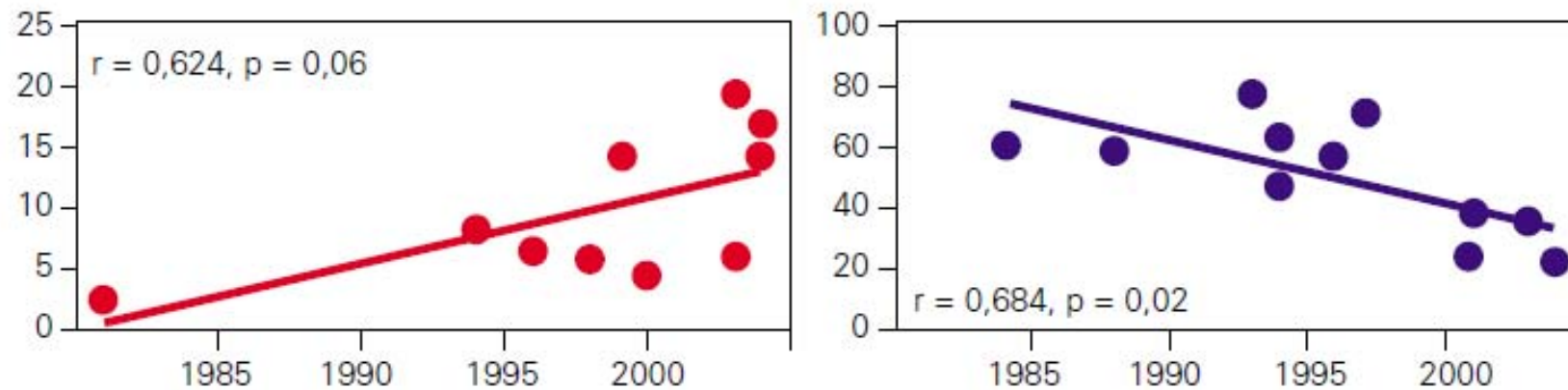


Figure 1. Prévalence des cas diagnostiqués d'HAP et d'adénome de Conn

A gauche : Evolution avec le temps de la prévalence de l'HAP dans la population des hypertendus référés à des centres spécialisés (séries rapportant au moins 100 cas d'hypertendus ayant un dépistage d'HAP ; l'effectif total est de 6980 hypertendus)

A droite : Evolution avec le temps du pourcentage des adénomes de Conn parmi les hyperaldostéronismes diagnostiqués (séries rapportant au moins 50 cas d'HAP ; l'effectif total est de 1143 cas) [6]

Incidence de l'HTA résistante

- 2008 AHA définit HTA résistante
 - Non contrôlée par 3 ttt
 - Contrôlée par 4 traitements ou +
- Incidence
 - 200 000 patients nouvellement traités sur 4 ans
 - 21% 3 ttt ou +
 - Observance estimée < 80%
 - 1/50 (1,9%) de patients avec HTA résistante au bout de 1,5 an

Prévalence de l'HTA résistante: 15-30%

- Prévalence

- NHANES 2003-2008

- 9,8% des adultes US HTA

- 1988-1994: 5,5%, 1999-2004: 8,5%, 2005-2008: 11,8%

- 12,8% des adultes US avec HTA traitée

- Espagne: 14,8%

- Mais 37,5% MAPA normale

- Prévalence dans les études d'intervention

- ASCOT à 5 ans: 35% des nouvellement traités et 50% des traités avant entrée dans l'étude

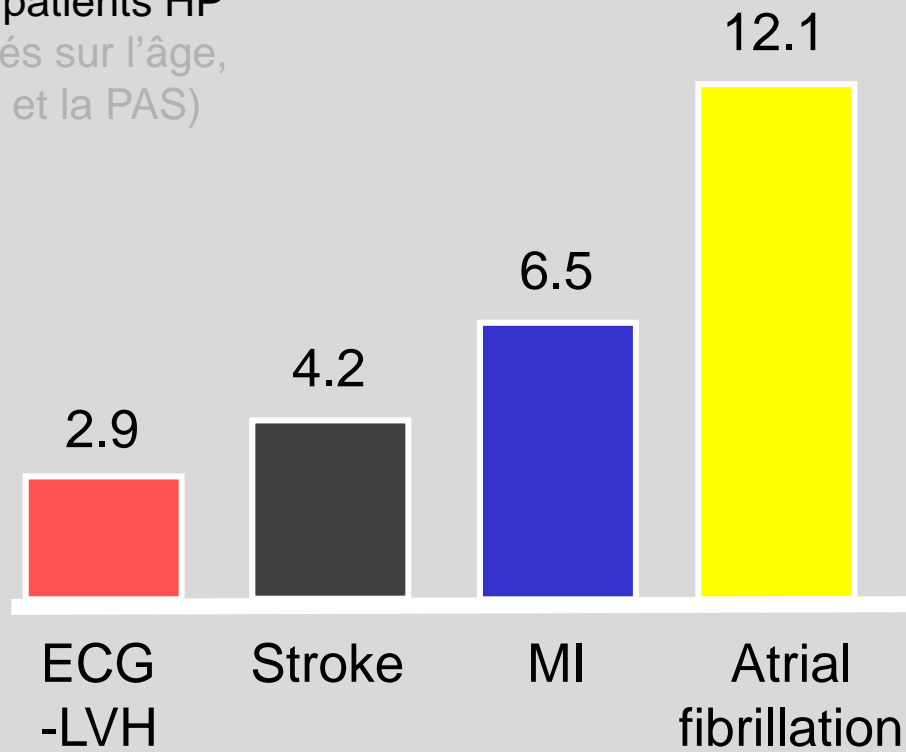
- ALLHAT à 5 ans: 50% ont 3 ttt ou +

- ACCOMPLISH: 25-28%

- Escalade thérapeutique, observance optimale mais restriction association ttt, sujets âgées, haut RCV

OR événements CV

124 patients HAP
vs 465 patients HP
(appariés sur l'âge,
le sexe et la PAS)



Cas clinique (1)

- HTA découverte à l'âge de 20 ans avec PAS à 160 mmHg spontanément résolutive.
- Redécouverte d'une HTA au 4ème mois de grossesse avec PAS à 150 mmHg ayant nécessité une escalade thérapeutique antihypertensive puis une ITG à 24 SA + 5J pour sauvetage maternel dans le cadre d'une HTA gravidique compliquée de néphropathie gravidique et de HELLP Syndrome.

Comment dépister?

RAR: rapport aldostérone/ rénine

- Reproductabilité pour APA

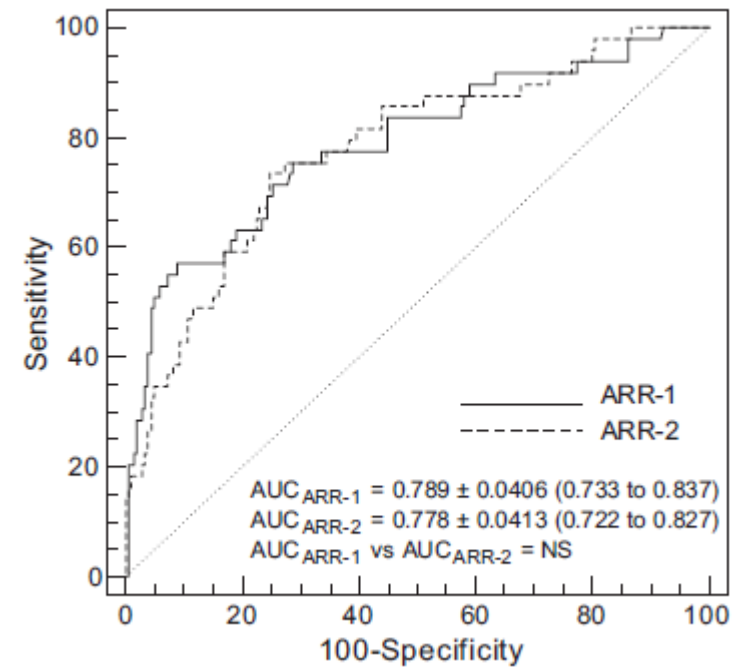
1136

RAR >40: contrôler dans les 4 sem.

RAR <40: contrôle 1x/sem pdt 4 sem.

268 patients

dont 49 APA



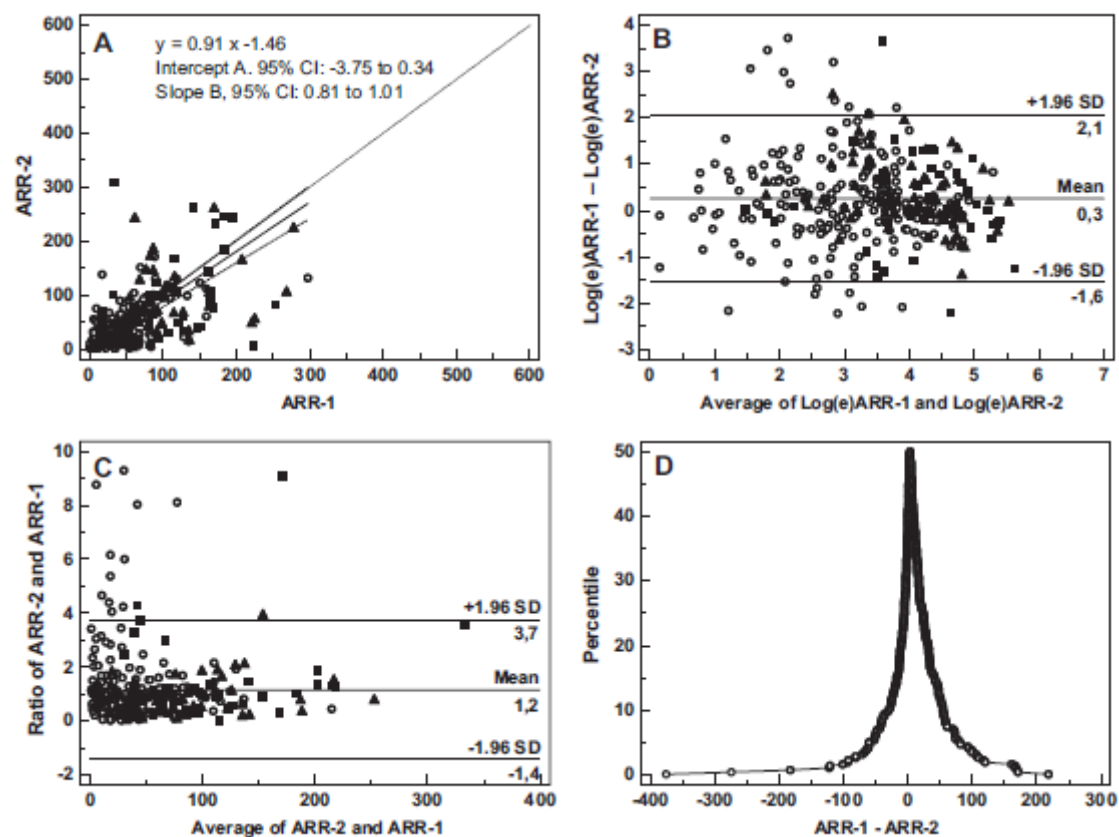


Table 2. Plasma Hormone Concentration and Serum K⁺ Levels Measured on the Occasion of the Baseline Screening (First Assay) and After 4 Weeks (Second Assay) Before the Saline Infusion in the Patients Divided According to Diagnosis

Variable	APA (n=49)		APA (First vs Second Assay)	IHA (n=74)		IHA (First vs Second Assay)	PH (n=205)		PH (First vs Second Assay)
	First Assay	Second Assay		First Assay	Second Assay		First Assay	Second Assay	
PRA, ng · L ⁻¹ · h ⁻¹	0.62±0.15	0.57±0.13	NS	0.52±0.07	0.67±0.09	NS	1.27±0.15§**	1.33±0.14‡¶	0.0001
PAC, ng · dL ⁻¹	31.6±2.9	31.3±3.2*	NS	26.3±1.6	23.4±1.6	0.01	18.2±0.8 **	15.2±0.8 **	0.0001
ARR	95.0±9.0	92.5±13.7	NS	79.6±6.6	64.5±6.7	0.0001	36.9±2.6 **	31.0±2.2 **	0.001
s-K ⁺ , mmol · L ⁻¹	3.51±0.07‡	3.57±0.06	NS	3.91±0.05	3.87±0.05	NS	4.09±0.02§#	4.02±0.02	0.004
PCC, nmol · L ⁻¹	133±6	93±11	0.004	139±6	86±12	0.0001	142±4¶	100±5¶	0.0001

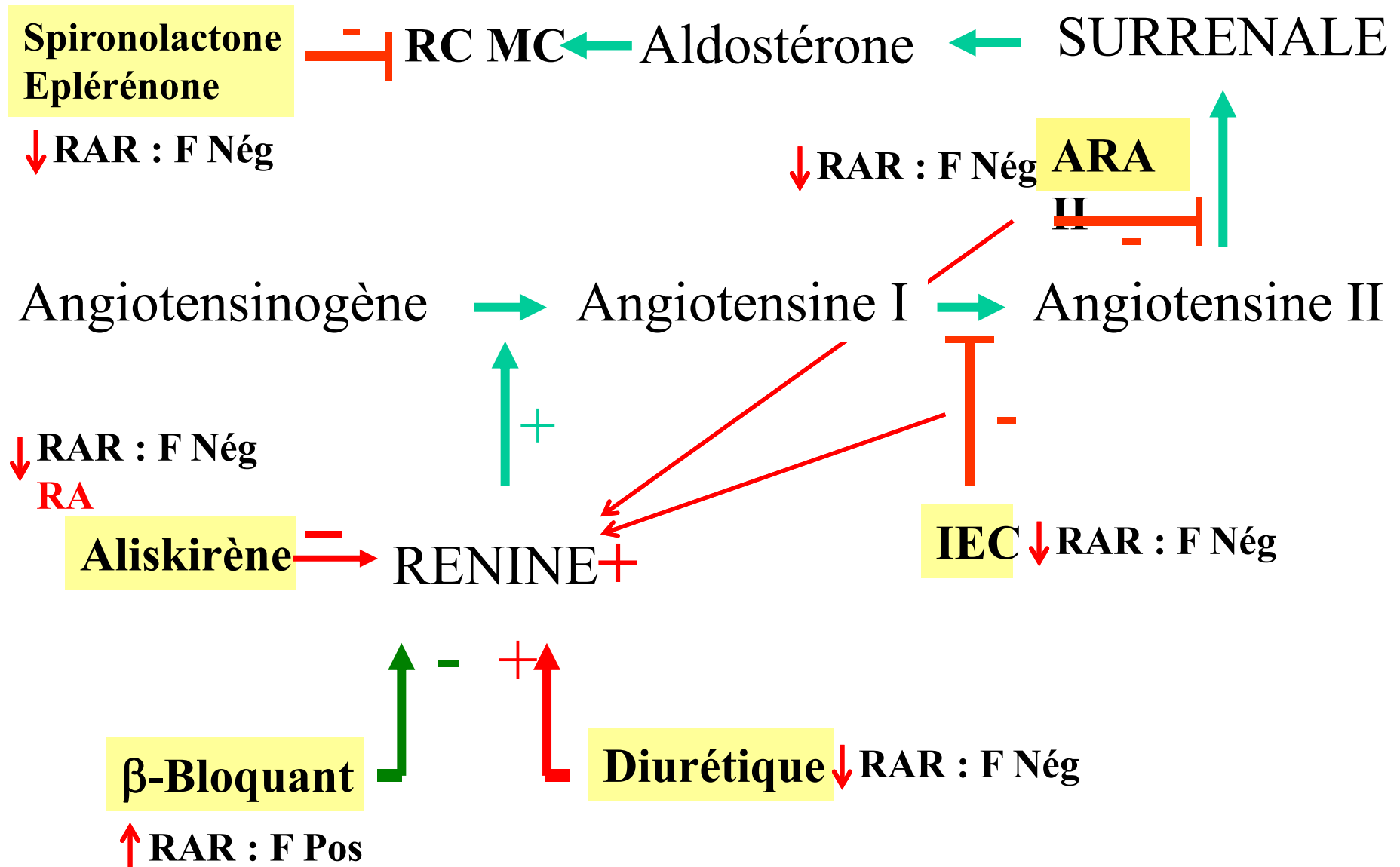
ARR indicates aldosterone (ng×dL⁻¹)/PRA (ng×mL⁻¹×h⁻¹) ratio; NS, not significant.

RAR

- Meilleure performance diagnostique que
 - Kaliémie
 - aldostérone plasmatique seule
 - aldostéronurie/24h
 - rénine plasmatique seule
- Moins de variabilités liées aux conditions environnementales (posture, apports sodés, kaliémie, horaire, âge,) vs l'aldostéronémie ou la rénine seule.
- Sensibilité du RAR : varie de 68 à 96%, en fonction de la standardisation des conditions de prélèvements

RAR

- préférentiellement en conditions standardisées :
 - le matin, plus de 2 heures après le lever
 - position assise depuis 5 à 15 minutes
 - Elévation de la rénine et de l'aldostérone à l'orthostatisme, effet plus marqué le matin
 - régime normosodé (Natriurèse 100 à 200 mmol/24h)
 - Apports sodés excessifs (>200 mmol/24h) : frein sur la rénine
 - Normokaliémie
 - Kaliémie basse : frein sur la sécrétion de l'aldostérone
- Anti HTA neutres (ICa et alpha bloquants)
 - Arrêt > 6 semaines pour les antag. du récepteur MC, et les inh. de la rénine et des oestroprogestatifs
 - Arrêt > 2 semaines des autres
 - Si sous traitement à la volée, seuil RAR laissé à l'appréciation du prescripteur
 - sous IEC, ARA-II, diurétiques, abaisser la valeur seuil de dépistage pour ne pas « rater les faux négatifs »



**Progestatifs :
Drospirénone**

↑↑ RAR : F Pos

↑ RAR : F Pos

Oestrogènes

+ ↓

↓ -

RC MC

← Aldostérone

← SURRENALE

↑

Angiotensinogène

→

Angiotensine I

→

Angiotensine II

↑ +

RENINE

-

←

Valeur seuil RAR

La vraie valeur pour un seuil RAR : celle dont la performance diagnostique serait évaluée par chacun des laboratoires en conditions standardisées!

- A déterminer **en fonction des trousse**s de dosage utilisées
- A déterminer **en fonction des unités** utilisées
- Pour la rénine, prendre valeur :
 - de 5 mU/l pour toute valeur <5 mU/l
 - 2,78 pg/mL pour toute valeur < 2,78 pg/mL

Valeur seuil RAR

Etude prospective menée au laboratoire de Biochimie et dans le service d'Endocrinologie du CHU de Nantes sur 18 mois (présentation SFE 2014)

Dosages ECLIA Aldostérone et Rénine Liaison XL

	n	Age	Sexe (ratio H/F)	Tension artérielle (mm Hg)
Groupe contrôle	61	50.6 ± 16.8	27/34	143 ± 24 / 86 ± 12
HAP	23	55.3 ± 15.8	17/6	132 ± 17/ 81 ± 12
Hyperaldostéronisme secondaire	3	57.0 ± 3.5	2/1	130 ± 4 / 80 ± 0

	Aldostérone Liaison (ng/L)	Rénine (pg/mL)
Groupe contrôle	102.7 ± 67.3	115.8 ± 794.4
HAP	490.8 ± 859.6	3.5 ± 1.8
Hyperaldostéronisme secondaire	347.7 ± 291.8	83.8 ± 92.3

Position couchée

	n	Age	Sexe (ratio H/F)	Tension artérielle (mm Hg)
Groupe contrôle	20	51.7 ± 18.6	10/10	132 +/- 20 / 83 +/- 15
HAP	12	52.7 ± 12.5	8/4	147+/- 22 / 96 +/- 9

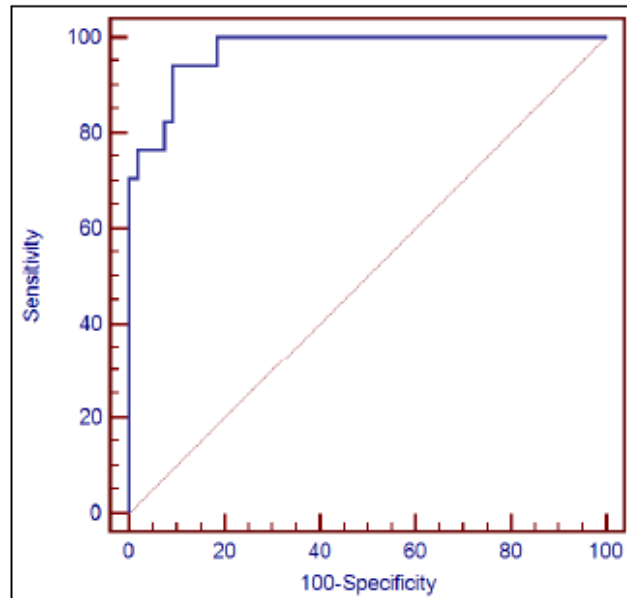
	Aldostérone Liaison (ng/L)	Rénine (pg/mL)
Groupe contrôle	181.7 ± 148.4	29.7 ± 72.8
HAP	539.0 ± 876.1	2.8 ± 4.0

Position assise

Valeur seuil RAR

Etude prospective menée au laboratoire de Biochimie et dans le service d'Endocrinologie du CHU de Nantes sur 18 mois (présentation SFE 2014)

Dosages ECLIA Aldostérone et Rénine Liaison XL



**Liaison XL RAR
(ng/L et pg/mL)
Couché 33**

Figure 2 : Courbe ROC du RAR en position couchée (RAR ECLIA/ECLIA).

RAR	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeur prédictive positive (%)	Valeur prédictive négative (%)
20	100,0	75,0	60,5	100,0
30	91,3	83,3	67,7	96,2
33	91,3	86,7	72,4	96,3
35	87,0	88,3	74,1	94,6
45	73,9	93,3	81,0	90,3

Tableau 3 : Sensibilité et spécificité de dépistage de l'HAP selon la valeur du RAR en position couchée.

Valeur seuil RAR

Etude prospective menée au laboratoire de Biochimie et dans le service d'Endocrinologie du CHU de Nantes sur 18 mois (présentation SFE 2014)

Dosages ECLIA Aldostérone et Rénine Liaison XL

Liaison XL RAR
(ng/L et pg/mL)
Couché 33
Assis 40

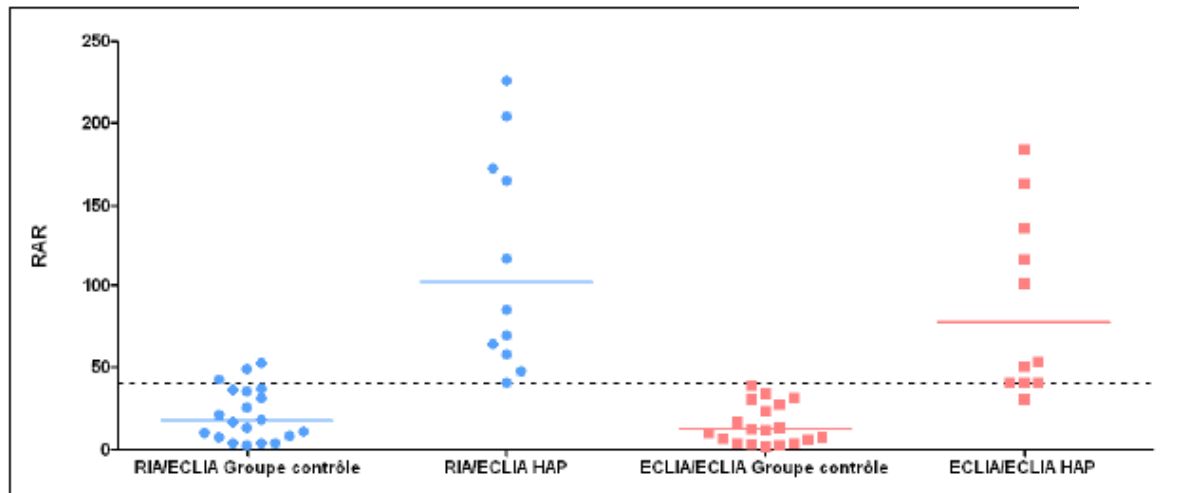


Figure 3 : RAR en position assise dans le groupe contrôle et le groupe HAP (cut off à 40).

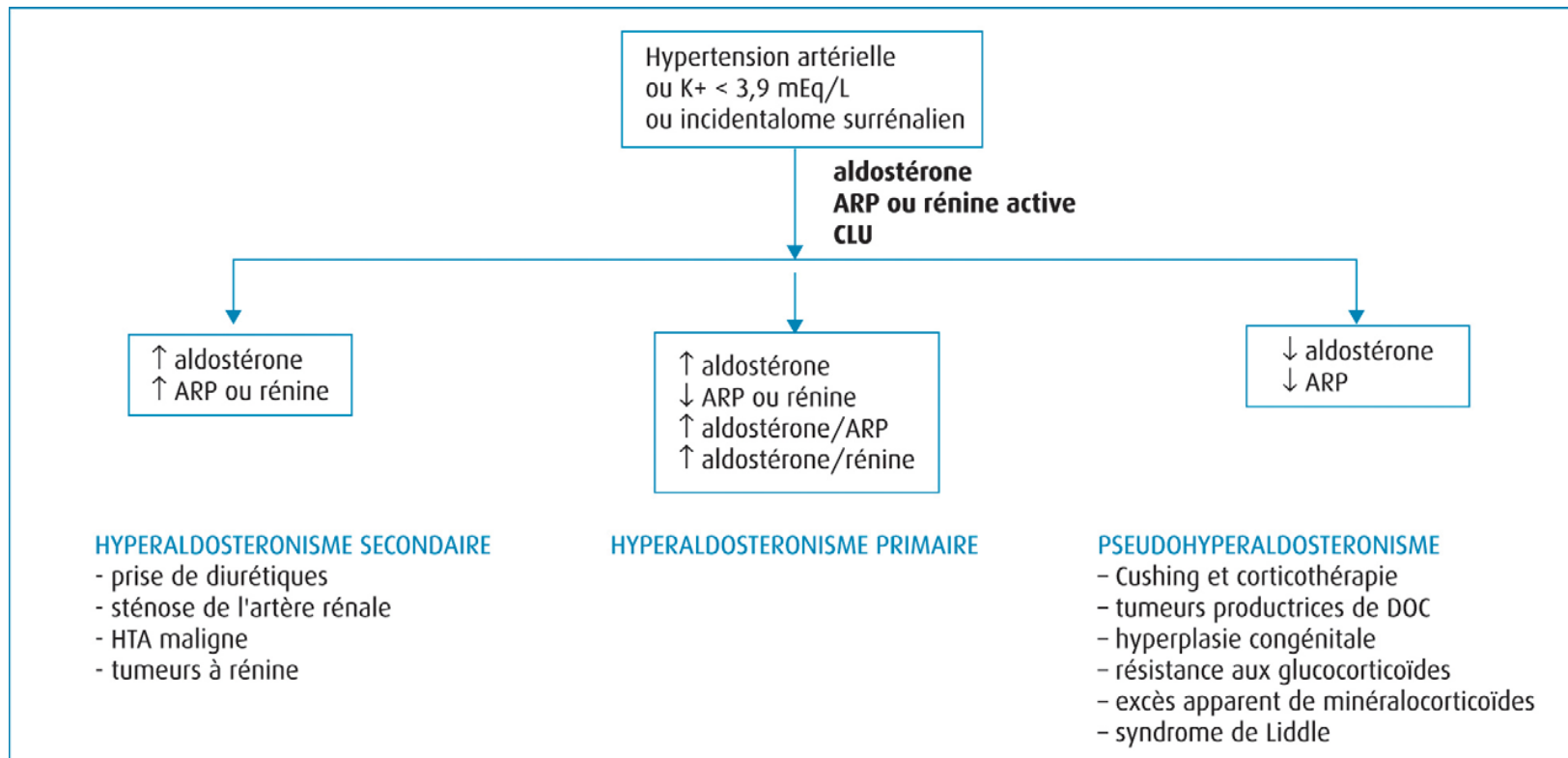
RAR	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeur prédictive positive (%)	Valeur prédictive négative (%)
25	100,0	73,7	70,6	100,0
28	100,0	79,0	75,0	100,0
31	92,3	80,0	75,0	94,1
36	91,7	94,7	91,7	94,7
40	91,7	100,0	100,0	95,0

Tableau 4 : Sensibilité et spécificité de dépistage de l'HAP selon la valeur du RAR en position assise.

Cas clinique (2)

- HTA bien contrôlée à 122/76 mmHg sous AMLOR 10 et HYPERIUM 1 mg x 2/j
- avec kaliémie fluctuante entre 3,2 et 3,7 mmol/l
- Hyperaldostéronisme ?

	08/2013	09/2013
Natriurèse mmol/24h	151	233
Aldostérone pg/mL	167	151
Rénine p/mL	2,4	3,2
Aldo/ rénine	33	30
Aldostéronurie µg/ 24h	19	44



Comment confirmer?

Si RAR normal: STOP

Si RAR élevé: +/- test de confirmation

Étape discutée+++

(manque standardisation, pas seuil consensuel, pas de test de référence...)

	RAR ↑ 2x (conditions standardisées)		
Aldostérone plasmatique	< 240 pmol/L ou 90 pg/ml	> 1,5N	90 pg/mL < aldo < 1,5N
Probabilité HAP	exclu	certain	possible
Test de confirmation	Non	Non	Oui

- Confirmé par une méthode **sensible et surtout spécifique** pour exclure les faux positifs du RAR
- Les tests dynamiques recherchent :
 - défaut de freinage de la sécrétion d'aldostérone lors d'une expansion volémique (3 tests) ou d'un blocage du SRA (1 test: blocage aigu de l'ECA1)
 - traduisant **l'autonomisation de la sécrétion d'aldostérone**
- Critères de jugement :
 - seuil de freinage de l'aldostérone plasmatique +++
 - +/- niveau de rénine plasmatique (freinage SRA)

Test de Confirmation	Protocole	Interprétation	Remarques
Test de charge en sodium intraveineux	Position couchée 1h. Perfusion 2L sérum salé 9‰ en 4h (08:00 – 12:00h). Prélèvements aldostérone et rénine à T0 et T4h, mesure PA et fréquence cardiaque / h	Aldostéronémie post-charge : > 15 ng/dl (280 pml/L) : HAP confirmé < 5 ng/dl (140 pmo/L) : HAP exclu 5-15 ng/dl: zone d'incertitude	Contre-indication si HTA sévère, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, arythmie cardiaque, hypokaliémie profonde non corrigée
Test de charge sodée orale sur 3 jours	Apports sodés > 200 mmol (6g)/j, vérifié par iono urines 24h. Supplémentation potassique pendant le test. Mesure de l'aldostéronurie des 24h de J3 à 8h à J4 à 8h	Aldostéronurie des 24 h : >12-14 mg (33-38 nmol)/24h : HAP confirmé < 10 mg (27.7 nmol) /24h : HAP exclu	Contre-indication si HTA sévère, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, arythmie cardiaque, hypokaliémie profonde non corrigée. En cas d'insuffisance rénale, doser l'aldostéronurie par méthode HPLC-SM-SM.
Test de suppression par fludrocortisone	Hospitalisation. Prise de 0.1 mg fludrocortisone toutes les 6h pendant 4 jours. Supplémentation KCl et mesure kaliémie ttes les 6h. Apports NaCl (30 mmol x 3/j). Mesure de l'aldostéronémie et rénine à J4 à 10h assis, cortisolémie à 7h et 10h	Aldostéronémie à J4 à 10h : ➤6 ng/dl (170 pmol/l) : HAP confirmé critères de qualité : ARP < 1 ng/ml/h (rénine directe < 8.2 mU/L ou < 5.2 pg/ml) ET cortisol 10h < cortisol 7h	Test contraignant par la nécessité d'une hospitalisation, monitoring des apports NaCl et KCl et contrôle pluri-quotidien de la kaliémie. Considéré par certains auteurs comme le test de référence.
Test au captopril	Position assise ou debout 1h avant prise de 50 mg captopril per os. Maintien assis pendant le test. Prélèvements sang à T0, T1h et T2h pour dosages aldostérone, rénine, cortisol	Aldostéronémie T1h ou T2h : ≥ 70% aldostéronémie T0 : HAP confirmé < 70% aldostéronémie T0 : HAP exclue. critère de qualité : rénine basse	Taux élevé de faux négatifs. Test simple et sans danger, utilisable si HTA sévère ou insuffisance cardiaque. Test considéré par plusieurs auteurs comme inférieur aux tests d'expansion volémique.

- Les tests de confirmation ont une Se et une VPP moyennes
- mais une bonne VPN pour exclure l'HAP

Ch IV et Fludrocortisone > Ch Orale et captopril

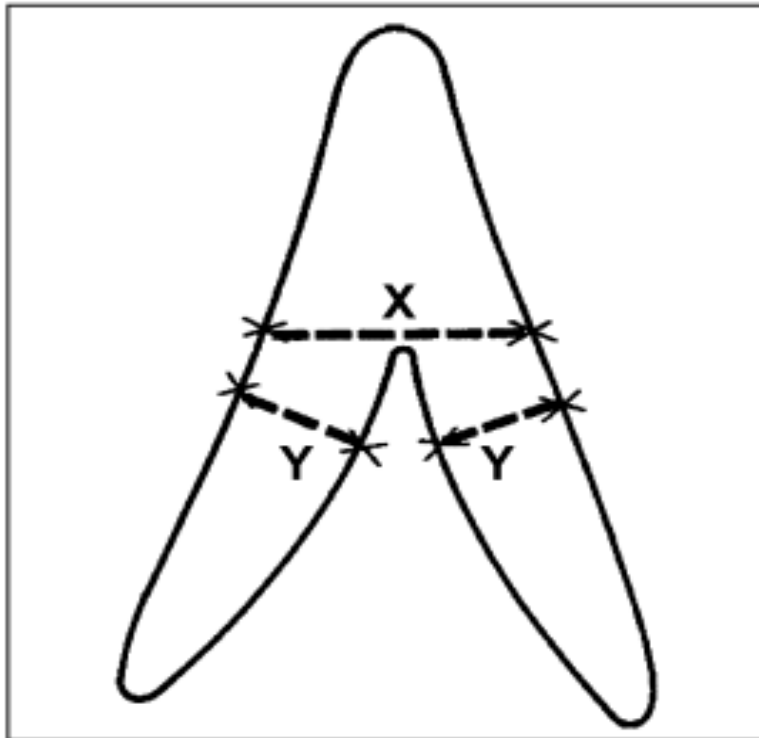
- La présence d'une CI cardio-vasculaire pourra faire préférer le test au captopril

Cas clinique (3)

- Charge sodée: 2 L de NaCl sur 4h
 - aldostérone insuffisamment freinée: 115 ng/l
 - aldostérone freinée < 50 ng/l permet d'éliminer un hyperaldostéronisme
 - aldostérone > 150 ng/L clairement en faveur d'un hyperaldostéronisme primaire

Diagnostic étiologique?

TDM (ou IRM si contre indication) chez les candidats à la chirurgie

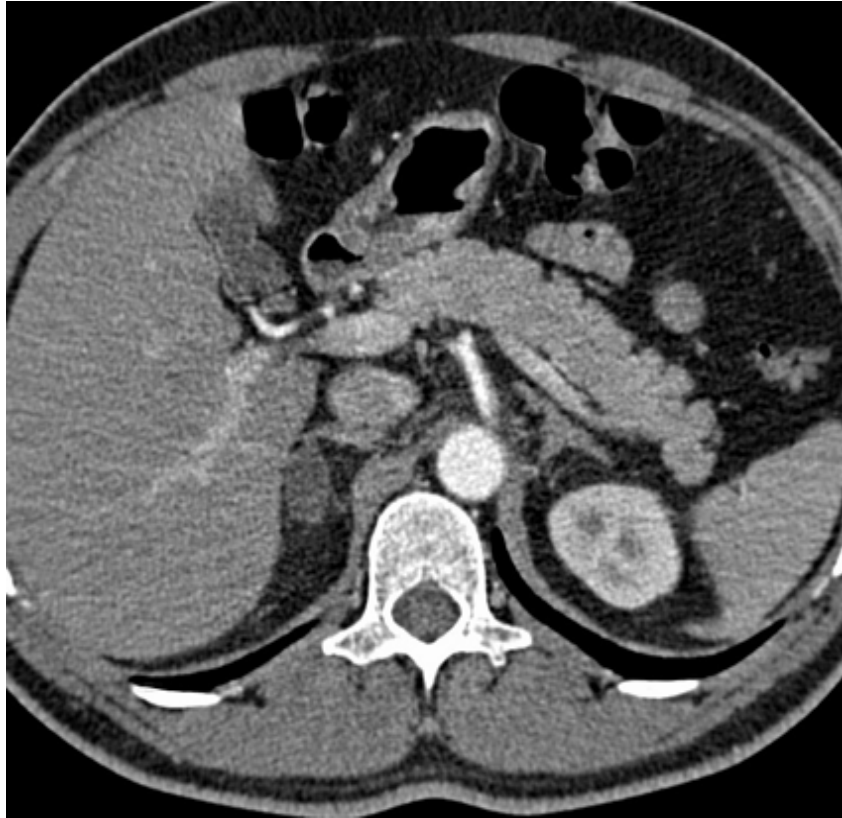


Pas d'hyperplasie associée

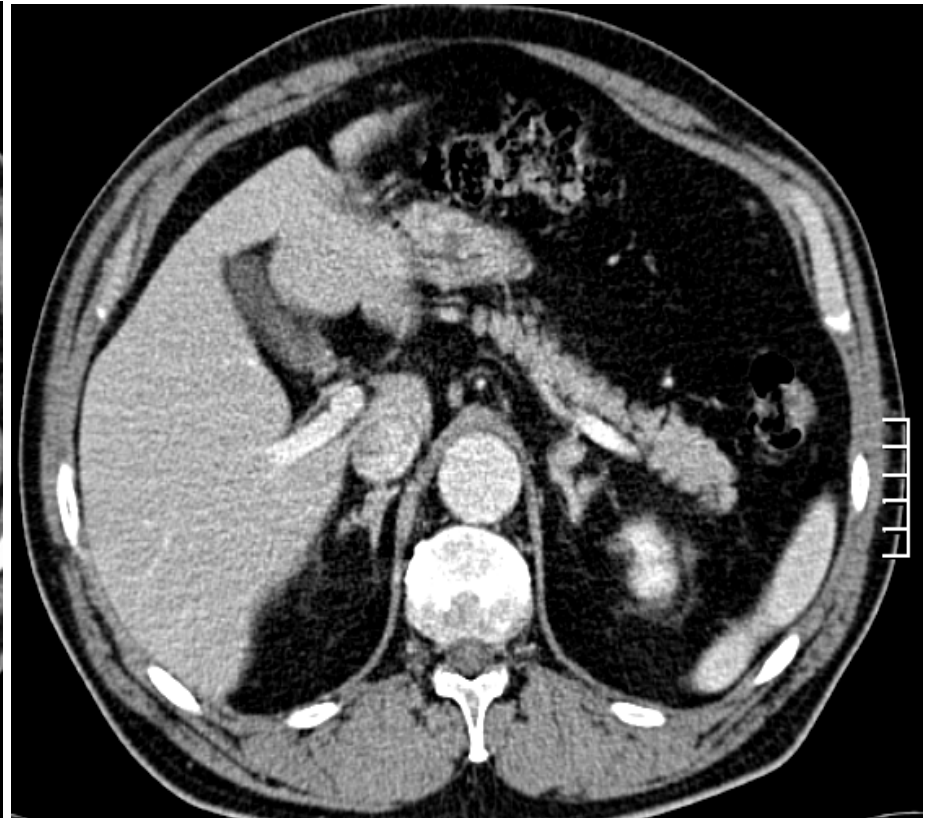
Surrénale restante/opposée
lisse et fine ($Y < 3$ mm)

HAP avec ou sans tumeur

nodule bien limité, hypodense, < 20mm



Adénome produisant de l'aldostérone

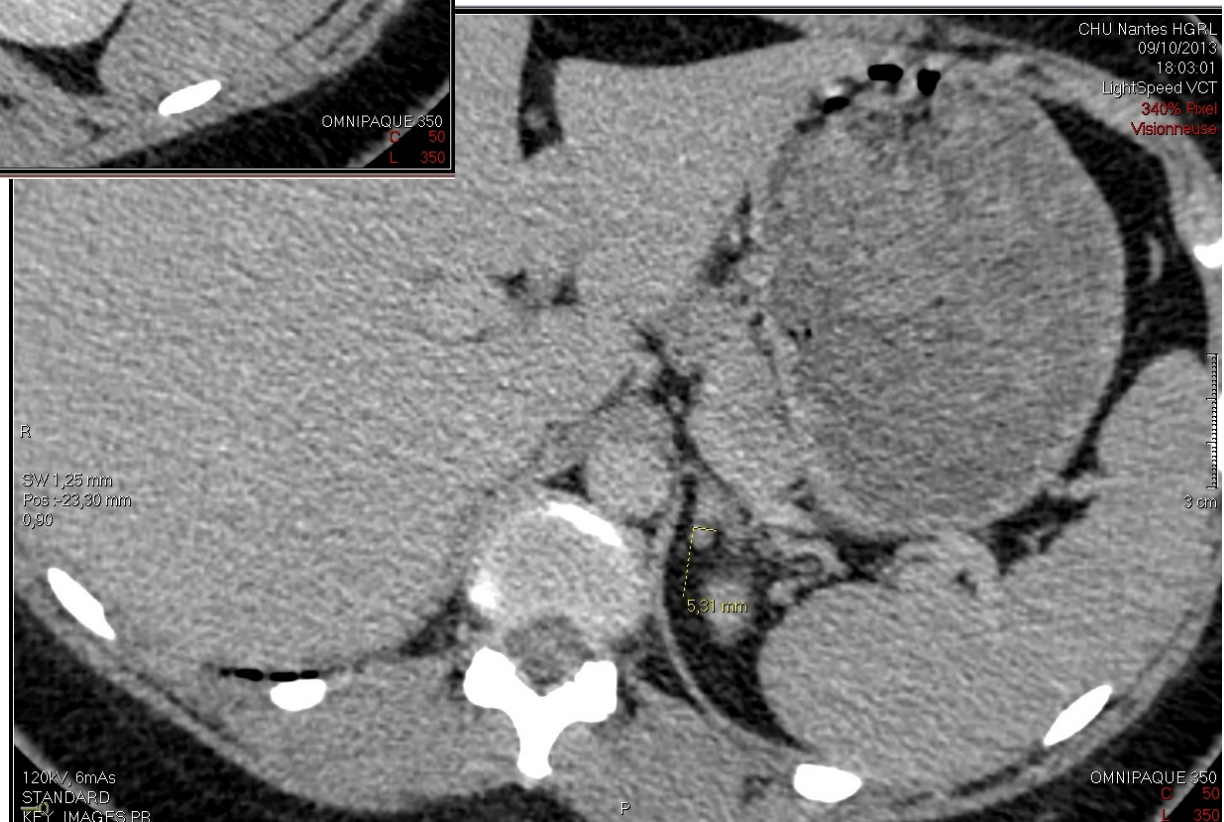


Hyperplasie idiopathique

Cas clinique (4)

- Scanner surrénalien
 - hyperplasie bilatérale SR
 - bras latéraux à 5 mm (N<3 mm)
 - aspect pseudonodulaire SRG?

scanner surrénalien



Place du cathétérisme surrénalien

- La fréquence des incidentalomes croît avec l'âge
- 1/3 des répondeurs à la chirurgie n'ont pas d'adénome solitaire

Letavernier E et al, J Hypertens 2008;26:1816

- Se limiter au TDM/IRM amènerait à
 - une chirurgie inutile dans 18.5 % des cas
 - et à son exclusion injustifiée dans 19.1 % des cas

Kempers MJE et al, Ann Intern Med 2009;151:329 (métaanalyse de 38 études)

Cathétérisme veineux surrenalien

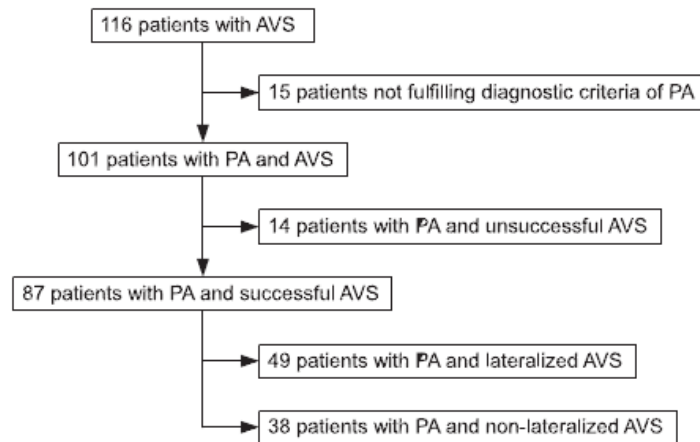


FIG. 1. Patient selection and distribution.

TABLE 2. Concordance of AVS and imaging results in patients age 40 or younger and those older than 40 yr with PA

	AVS results		
	Unilateral right	Unilateral left	Bilateral
Patients ≤ 40 yr old			
Right adrenal adenoma	2	0	0
Left adrenal adenoma	0	7	0
No typical adenoma	5	1	10
Patients > 40 yr old			
Right adrenal adenoma	9	1	4
Left adrenal adenoma	0	8	1
No typical adenoma	8	8	23

TABLE 3. Clinical prediction score to predict lateralized AVS (higher score indicates higher probability of lateralized AVS)

Item	Points
Typical Conn's adenoma on imaging	3
Hypokalemia <3.5 mmol/liter	2
eGFR (MDRD) (ml/min/1.73 m ²)	
<80	0
80 to 100	1
≥100	2
Total score	(maximum 7)

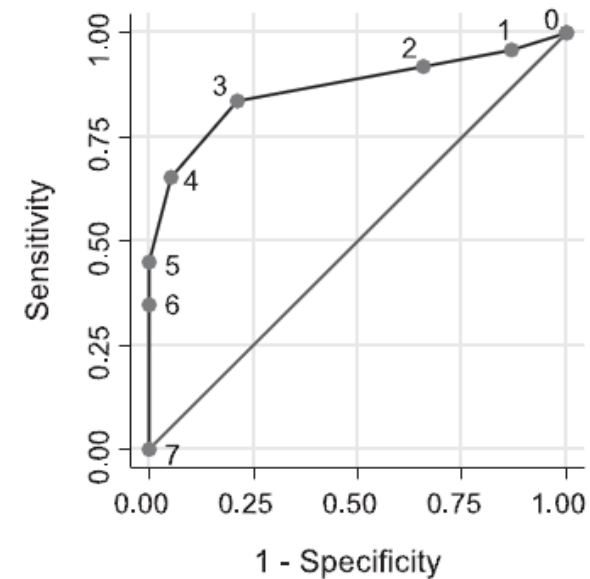
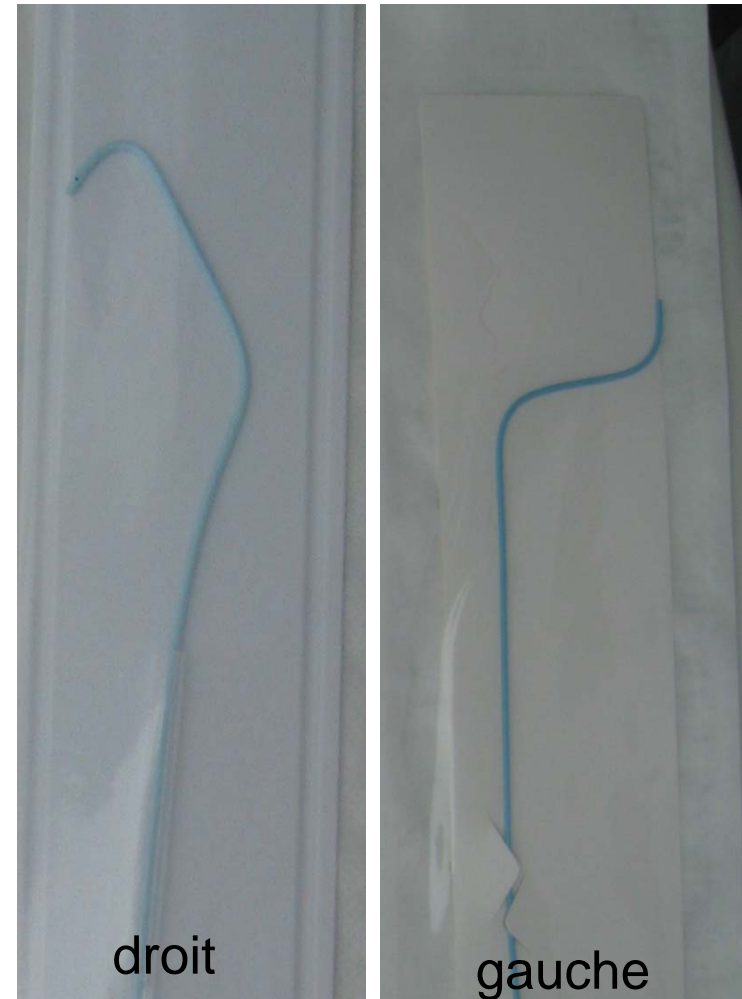
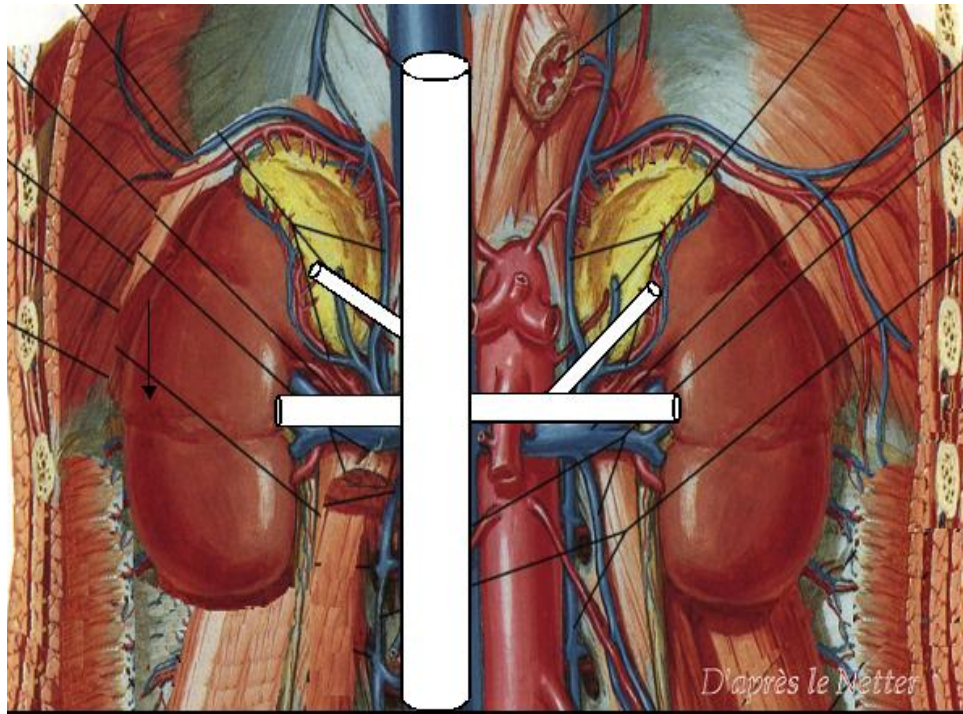


FIG. 2. ROC curve of the clinical prediction score.

Cathétérisme veineux surrénalien

2 veines surrénaliennes simultanément

Sans stimulation



Critère de succès: seuil sélectivité

cortisolémie SR $\geq 2 \times$ VCI

Seuil de latéralisation:

aldo/cortisol $\geq 4 \times$ d'un côté/ autre

Cas clinique (4)

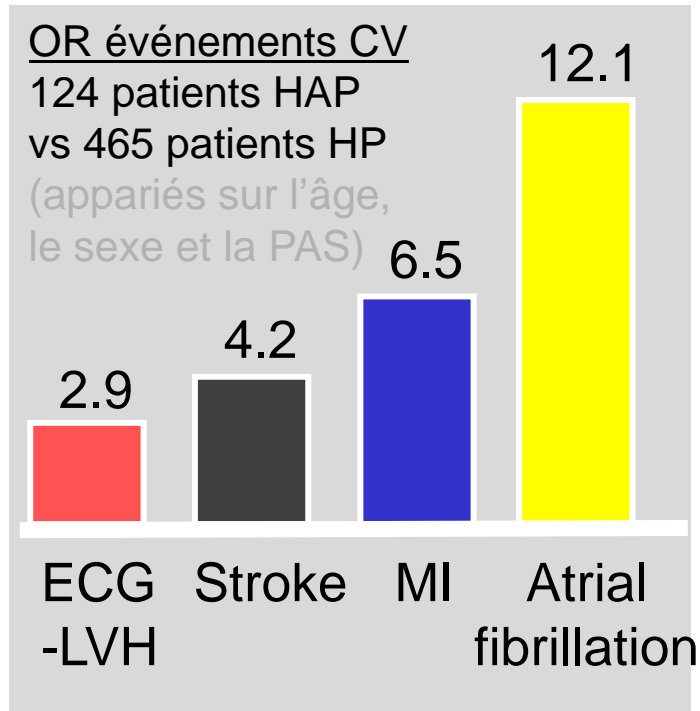
	VCI1	VCI2	SRG1	SRG2	SRG3	SRD1	SRD2	SRD3
aldo pg/mL	243	240	4264	3168	3030	104	104	66
cortisol ng/mL	273	266	2185	1345	1354	257	256	266
aldo / cortisol	0,89	0,90	1,95	2,35	2,23	0,41	0,41	0,25
sélectivité			8	5	5	1	1	1
latéralité G/D			4,82	5,80	9,02			

- Pas de test d'orthostatisme
- Pas de scintigraphie au norchol sous freinage

- Dans les reco Francaises
- Discutées dans les reco USA

Traitement?

Traitement



Milliez et al., *J Am Coll Cardiol.*
2005 19;45(8):1243-8.

Catena et al.
Arch Intern Med.
2008;168(1):80-85

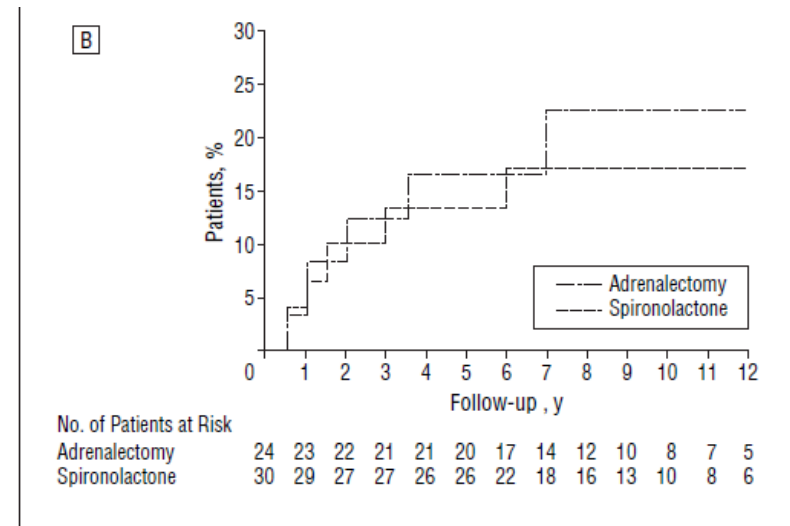


Figure. Kaplan-Meier graphs showing the incidence of the combined cardiovascular end point (myocardial infarction, stroke, revascularization procedures, and sustained arrhythmias) during follow-up in patients with primary aldosteronism and essential hypertension ($P=.85$) (A) and in patients with primary aldosteronism treated with adrenalectomy or aldosterone antagonists ($P=.71$) (B).

Table 2. Prevalence of Cardiovascular Events in the Study Population^a

Cardiovascular Event	Essential Hypertension (n=323)	Primary Aldosteronism		
		Adrenal Adenoma (n=29)	Idiopathic (n=25)	All Patients (N=54)
Myocardial infarction or reversible ischemia ^b	27 (8)	6 (21)	5 (20)	11 (20)
Stroke or transient ischemic attack ^c	9 (3)	3 (10)	3 (12)	6 (11)
Sustained arrhythmias ^d	11 (3)	5 (17)	3 (12)	8 (15)
Peripheral arterial disease ^e	8 (2)	2 (7)	1 (4)	3 (6)
Total	55	16	12	28

Bénéfice de la surrenalectomie

Table 4 Baseline characteristics and changes in systolic blood pressure: multivariate analysis using a linear regression model adjusted for systolic blood pressure at baseline

		Change in SBP (mmHg)	P value
a: Excluding urinary cortisol excretion (<i>n</i> = 145 patients with complete data)			
Duration of hypertension	+5 years	1.44 [−0.03–2.91]	0.055
BMI	+5 kg/m ²	2.40 [−0.28–5.07]	0.079
Serum potassium	+0.5 mmol/l	2.15 [0.01–4.28]	0.049
Standing active renin	>5 mU/l	4.89 [−0.03–9.81]	0.052
Urinary aldosterone	+50 nmol/day	−2.02 [−3.66–−0.38]	0.016
b: Including urinary cortisol excretion (<i>n</i> = 114 patients with complete data)			
Duration of hypertension	+5 years	0.92 [−0.61–2.46]	0.236
BMI	+5 kg/m ²	2.60 [−0.12–5.33]	0.061
Serum potassium	+0.5 mmol/l	3.04 [0.75–5.33]	<0.001
Standing active renin	>5 mU/l	2.31 [−2.98–7.61]	0.388
Urinary aldosterone	+50 nmol/day	−2.13 [−3.86–−0.40]	0.017
Urinary cortisol	+50 nmol/day	1.34 [0–2.69]	0.049

Values are means [95% CI]. To convert the value for active renin concentration to ng/l, multiply by 0.6. To convert the value for aldosterone to ng/dl, multiply by 0.0361. SBP, systolic blood pressure.

Etude retrospective

168 Hyperaldo primaire opérés

109 APA au TDM:

77% de guérison ou amélioration

59 avec latéralisation >5

68% de guérison ou amélioration

Sévérité hyper Aldostéronurie et hypokaliémie sont associés à amélioration PAS.

Conclusion

- Hyperaldostéronisme primaire et l'étiologie la + fréquente des HTA secondaires
 - Prévalence de 10% dans les centres spécialisés
 - Prévalence de 4% dans l'HTA tout venant
- Difficultés diagnostiques
 - En lien avec dosages hormonologiques
 - Nécessité de standardisation
 - Nécessité répétition
 - Importance fiabilité notamment dans latéralisation cf surrénalectomie

Cas cliniques

Mr JY COU, 74 ans ^{1/3}

mars 2015: bilan étiologique d'une HTA avec hypokaliémie

- PA à 165/85 mmHg sous AMLOR 10 mg/jour et kaliémie à 2.7 mmol/L
- aldostérone couché 416 ng/L (VN 12 – 232)
- rénine couché 68 pg/ml (VN 1,4 – 20)
- RAR 9,5
- **scanner surrénalien: 2 surrénales fines**
- PA à 138/89 mmHg sous AMLOR 10 mg/jour et HYPERIUM 1 mg x2/jour. **K à 3.1 mmol/L** sous DIFFU K 4/jour (magnésémie normale à 0,95 mmol/L (N>0,66)).
- Pas d'hypercorticisme clinique et CLU des 24h à 18 µg (N<50)
- Fonction rénale sub normale: créatinémie à 106 µmol/L soit clairance MDRD à 63 ml/min
- Anévrisme de l'aorte sous rénale (diamètre maximal à 29 mm sur scanner de janvier 2015).

Mr JY COU, 74 ans ^{2/3}

Antériorités

- 2003: hospitalisation en cardiologie
 - Suspicion hyperaldostéronisme primaire débutant
 - hypokaliémie à 3.3 mmol/L , kaliurèse inadaptée à 57 mmol/24h
 - aldostérone couchée LSN: 150 ng/L (VN RIA 15 – 150)
 - rénine indétectable
 - RAR 30

 - A l'époque pas de test de charge sodée comme test de confirmation.

Mr JY COU, 74 ans ^{3/3}

Mai 2015

- Sous AMLOR 10 mg, EUPRESSYL 60 mg x2/j et HYPERIUM x2/j: PA à 147/85 mmHg avec pouls à 65/min
- hyperaldostéronisme primaire éliminé
 - Aldostérone couchée 385 pg/mL(VN 12 - 232)
610
 - Rénine couchée 27 pg/ml (VN 1,4 – 20) 30
 - RAR 14 20
 - kaliémie normale
- relire le scanner à la recherche: sténose des artères rénales, réninome ou infarctus rénal
 - surrénales fines
 - **sténose de l'artère rénale gauche à + de 80 % à 5 mm de l'ostium avec une dilatation post sténotique et un flux d'aval qui paraît correct**
- sous 6 DIFFU K par jour kaliémie à 3,9mmol/L.
- auto mesure à 130/70 mmHg sous COVERAM 10/10 et EUPRESSYL 60 x2.
- créatininémie à 153 µmol/L soit une **clairance MDRD à 41 ml/min**
- cardiopathie ischémique non revascularisable avec FEVG à 55 %,

1
002026887
nt : HFS
partir de : 11 - MPR
Clé) >

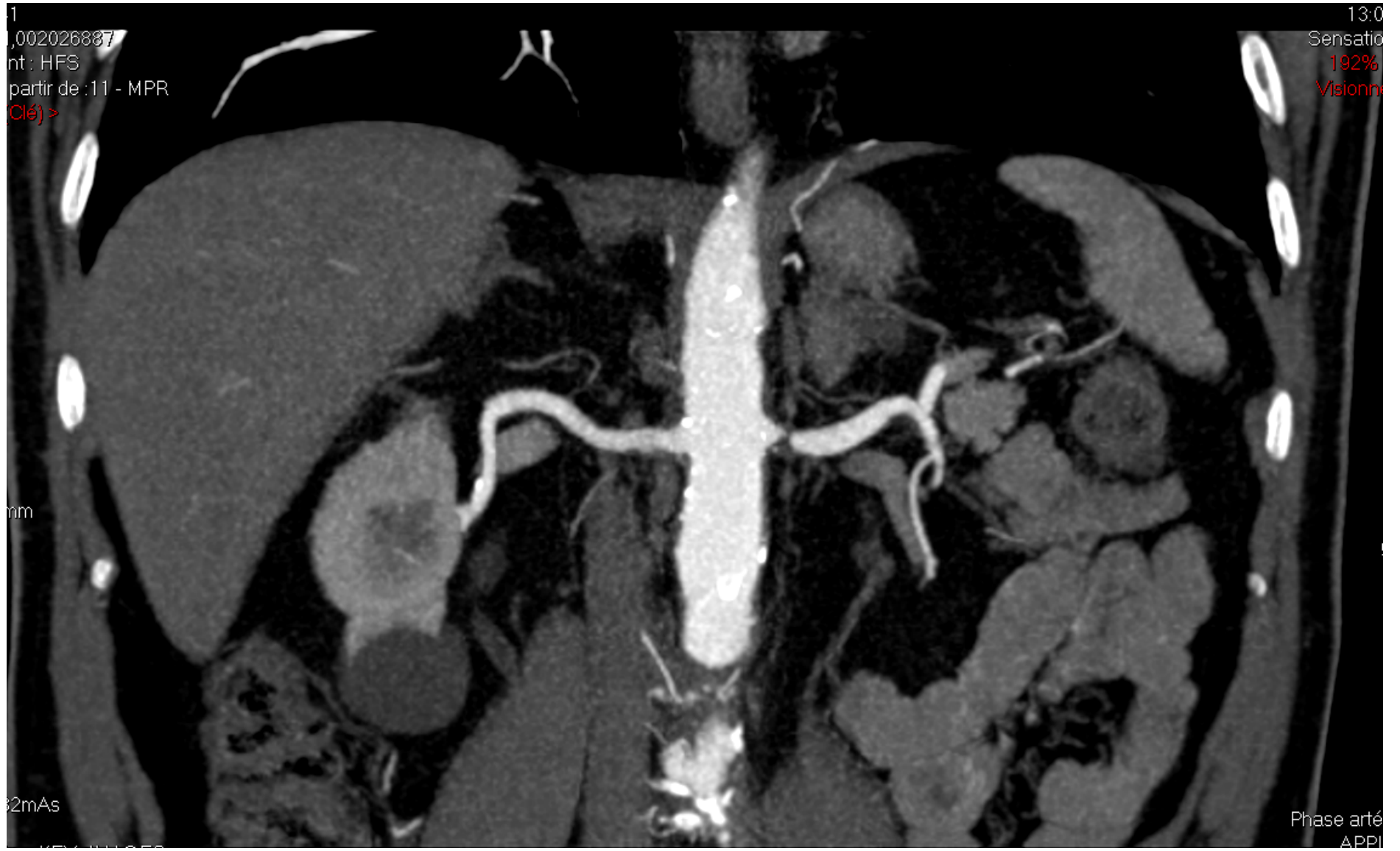
13:0
Sensatio
192%
Visionn

mm

62mAs

VF 4/11/05

Phase arté
APPI



Mme O. FAD, 32 ans ^{1/6}

Septembre 2014: avis pour **hypokaliémie à kaliurèse conservée**

- K au plus bas à 2,8mmol/L en post partum avec kaliurèse inadaptée (chiffres non dispo)
- K à 3,5 mmol/L avec kaliurèse inadaptée à 96 mmol/24h.
- K à 4 mmol/L sous 8 DIFFU K/ jour. Pas d'hypomagnésémie.

- originaire de Guinée, pas d'antécédents en dehors d'une appendicectomie.
- G4 P4 (la dernière a 1 an et le premier a 12 ans)
- pas d'antécédents familiaux d'hypertension, d'endocrinopathie et de pathologie rénale.

Mme O. FAD, 32 ans ^{2/6}

- pas d'HTA: automesure tensionnelle des 5 derniers jours : PAS entre 100 et 110.
- **Ce jour PA limite à 133/90 mmHg avec un pouls à 79 bpm. Intérêt MAPA (HTA masquée?).**
- +10 kg lors dernière grossesse non perdus avec répartition androïde des graisses. Pas de signes hypercataboliques. Rapporte éruption acnéiforme depuis quelques mois et asthénie.
 - 3 CLU des 24h : normaux
 - 43 µg en avril 2014, 36 µg en octobre 2014 et 36 µg en novembre 2014 (N<50).
 - diurèses à 3L.
 - Freinage minute positif: 8,5 ng/mL
- **Hyperaldostéronisme primaire peu probable**
 - aldostérone couchée 82 pg/ml donc < 90 pg/ml
 - rénine basse 2,5 pg/ml
 - RAR 16
 - Aldostéronurie augmentée à 30 et 40µg/24h (N <18)
 - Scanner surrénalien avec angioscanner des artères rénales : N

Mme O. FAD, 32 ans ^{3/6}

- Consultation néphrologique
 - créatininémie à 56 $\mu\text{mol/L}$ soit clairance MDRD à 110 mL/min.
 - Na 141 mmol/L.
 - Bilan complémentaire à la recherche de tubulopathie héréditaire : gradient transtubulaire Na et Ca, flux osmolaire et flux hydrique non en faveur. Pas d'argument pour syndrome de Bartter et syndrome de Gitelman.
 - Echographie rénale avec écho doppler des artères rénales en juin 2014:
 - reins de taille et d'échostructure normales
 - absence de signes directs ou indirects pour une sténose des artères rénales

Mme O. FAD, 32 ans ^{4/6}

- Hospitalisation. PA : 146/103mmHg. HTA qui se démasque?

Dosages statiques	17/02/15	18/02/15
Kaliémie (mmol/L)	3,3	3,9
Kaliurèse (mmol/L)	160 (diu: 5L)	
Aldostérone couchée (pg/mL)	411	648
Rénine couchée (pg/mL)	< 1	< 1
RAR couché	82	129
Aldostérone assis (pg/mL)	645	917
Rénine assis (pg/mL)	< 1	< 1
RAR assis	129	183
Aldostéronurie (µg/24h)	83	

Charge sodée (K: 3,6 mol/L)	Aldostérone (pg/L)	Rénine (pg/mL)
T0	791	0,6
T +4 h	325	1,1

- Hyperaldostéronisme primaire responsable d'une hypokaliémie réfractaire
 - DIFFU K à raison de 4 cp x3/jour + INEXIUM 20 mg le soir

Mme O. FAD, 32 ans ^{5/6}

Mars 2015: cathétérisme veineux surrénalien

- PA limite à 138/89 mmHg
- MAPA : normale sur l'ensemble nycthémère avec pression pulsée normale.
- Kaliémie à 3.3 mmol/L, adaptation apports en K pour kaliémie > 3.6 mmol/L le jour KT

	VCI1	VCI2	SRG1	SRG2	SRG3	SRD1	SRD2	SRD3
aldostérone (pg/ml)	641	645	23915	24086	21289	34832	41069	38592
cortisol (ng/mL)	204	166	582	581	537	1870	2338	2608
aldostérone / cortisol	3,1	3,9	41,1	41,5	39,6	18,6	17,6	14,8
sélectivité (/VCI1)			2,8	2.8	2,6	9,2	11.4	12,8
latéralité			2,8		2.1			

- **KT sélectif (cortisolémie au niveau des veines SR > 2 x VCI).**
- **Pas de latéralisation car gradient G/D < 3.**

- **Hyperaldostéronisme primaire sans HTA sur hyperplasie bilatérale des SR**
- **Traitement par ALDACTONE 75 mg/ jour (90 kg)**
- DIFFU K 2 cp x3/jour matin, midi et soir, posologie à ré adapter avec résultats kaliémie
- INEXIUM 20 mg le soir, à arrêter à l'arrêt du DIFFU_K

Mme O. FAD, 32 ans ^{6/6}

Suivi

- Sous Aldactone 75 mg/j
 - M+1: kaliémie = 3,6 mmol/L, créatininémie stable à 62 µmol/L.
 - M+4: MAPA normale et sans hypotension franche
 - moyenne diurne à 112/72 mmHg avec un minimum à 93/57 mmHg asymptomatique
 - moyenne nocturne est à 100/62 mmHg avec un minimum à minuit 30 à 82/47 mmHg.

Janvier 2015

Mr T. AUB, 60 ans. ^{1/5}

- HTA secondaire à un hyperaldostéronisme primaire non contrôlé par quadrithérapie.
 - PA à **170/95 mmHg** avec un pouls à 64/min au moment de la consultation
 - MAPA: moyenne diurne à 156/91 mmHg, sous KENZEN 16, MONOTILDIEM 300, EUPRESSYL 60 x3, ALDACTONE 75.
 - gynécomastie bilatérale (G>>D).
- **Kaliémie**
 - avec garrot le 18/12/14 : 4 mmol/L sous 2 DIFFU K/j.
 - mai 2014 était à 3.5 mmol/L sans supplémentation
 - **3,4 mmol/L sans garrot, sous 2 DIFFUK/ jour.**
- fonction rénale normale: créatinémie à 76 µmol/L
- fond d'œil normal
- Echographie cardiaque: discrète HVG avec un septum entre 11 et 13 mm
- Pas de SAOS.
- -15 kg en 4 mois (changement radical de l'alimentation): entre 77 et 78 kg pour 1m70.
- activité physique nulle.
- natriurèse des 24h demandée.

Mr T. AUB, 60 ans ^{2/5}

Antériorités:

Diagnostic en 2003:

- Aldostérone: 273 pg/ml (N<150)
- Rénine: 3 pg/mL
- RAR: 55
- Scanner: hyperplasie SR droite, bras médial à 6 mm (N<3 mm) et SR gauche fine
- Scintigraphie au Nordiocholestérol sous DECTANCYL: pas d'asymétrie de fixation donc hyperplasie bilatérale SR

Mars 2013: scanner pour exposition à l'amiante

- nodule surrénalien droit de 15x15 mm (densité spontanée à 26 UH)
- s'agit il d'une hyperplasie bilatérale nodulaire des surrénales ?

Mr T. AUB, 60 ans ^{3/5}

Mars 2015

- Sous INSPRA 150 mg/jour, MODAMIDE 10 mg/jour, KENZEN 16 mg/jour, MONOTILDIEM 300 mg/jour et EUPRESSYL 60 x3/jour (sans potassium)
 - kaliémie à 4 mmol/L
 - fonction rénale stable: créatinémie à 73 μ mol/L , clairance MDRD à 96 ml/min.
 - gynécomastie n'est plus sensible.
 - MAPA en légère amélioration: 149/88 mmHg en journée et 138/85 mmHg la nuit.
- **HTA moyennement contrôlée sous pentathérapie et asymétrie scannographique surrénalienne**

Aout 2015

Mr T. AUB, 60 ans^{4/5}

- 150/90 mmHg sous MONOTILDIEM LP 300 mg , EUPRESSYL 60 mgx3, HYPERIUM 1 mg x2
- Hypokaliémie importante sous DIFFU K 600 mg : 3 x3 ne permettant pas de réaliser un cathétérisme. Supplémentation potassique IVSE + PO
- 14 août 2015 cathétérisme surrénalien : kaliémie à 3.7 mmol/L et natrémie à 142 mmol/L.

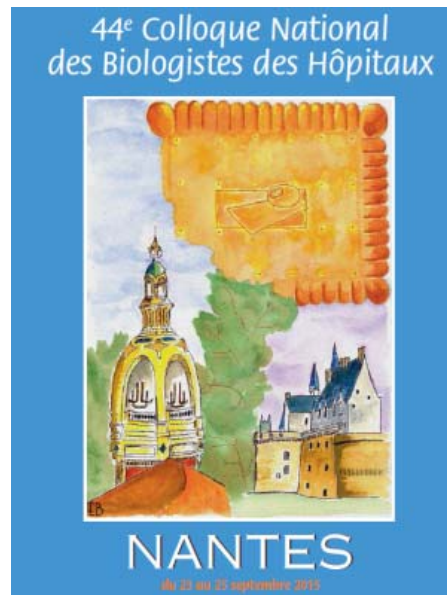
	VCI1	VCI2	SRG1	SRG2	SRG3	SRD1	SRD2	SRD3
aldostérone (pg/ml)	834	960	942	959	889	10600	4390	5040
cortisol (ng/mL)	121	126	704	854	722	273	190	226
aldostérone / cortisol			1.34	1.12	1.23	39	23	22
sélectivité (/VCI1)			5.8	7	6	2.2	1.6	1.9
latéralité						29		

- Sélectivité Ok
- Latéralisation nette de la sécrétion

Mr T. AUB, 60 ans 5/5

- **hyperaldostéronisme primaire**
- **avec asymétrie surrénalienne au profit de la SR droite au niveau scannographique**
 - nodule surrénalien droit de 15x15 mm en mars 2013
 - hyperplasie du bras médial à 6 mm de la surrénale droite en 2003
- **résultats du cathétérisme veineux surrénalien** clairement en faveur d'une sécrétion latéralisée à droite avec un rapport D / G à 20.
- Proposition **surrénalectomie droite**
 - normaliser la kaliémie sans supplémentation potassique
 - améliorer l'équilibre tensionnel en diminuant probablement un peu le traitement

Hypertension et aldostérone



Merci pour votre attention