



Diagnostic d'une HTA endocrine

Laurence Amar, S. Baron

laurence.amar@aphp.fr

stephanie.baron@aphp.fr

Tumeurs surrénales responsables d'une HTA

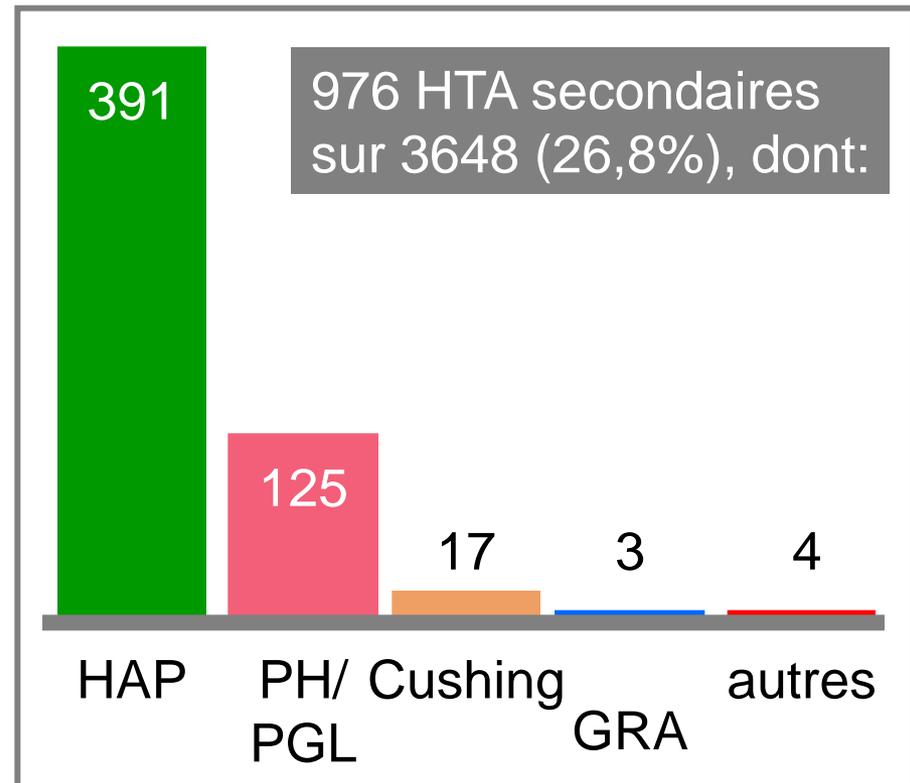
□ Tumeurs corticales

Adénomes de Conn (<2 cm, sécrétion exclusive d'aldo)

Cushing ACTH-indépendant,
hyperaldostéronismes
familiaux, autres
hyperminéralocorticismes

Carcinomes corticaux

□ Phéochromocytomes sporadiques ou familiaux



Recherche d'une
HTA secondaire
sans point d'appel

Cause endocrine

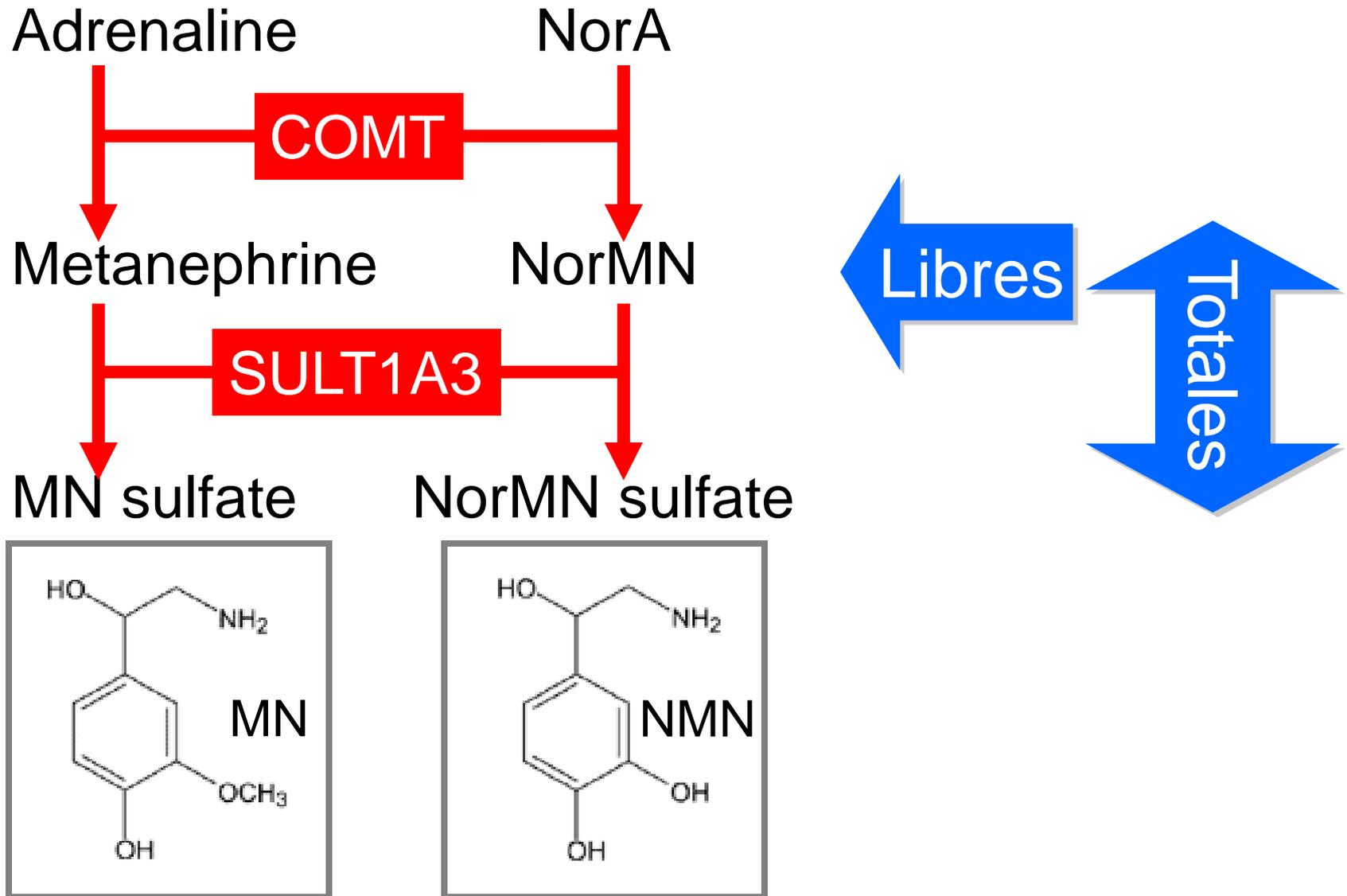
Cortisolurie des 24h
Freinage minute

Aldostérone/rénine x2
Aldostéronurie des 24h

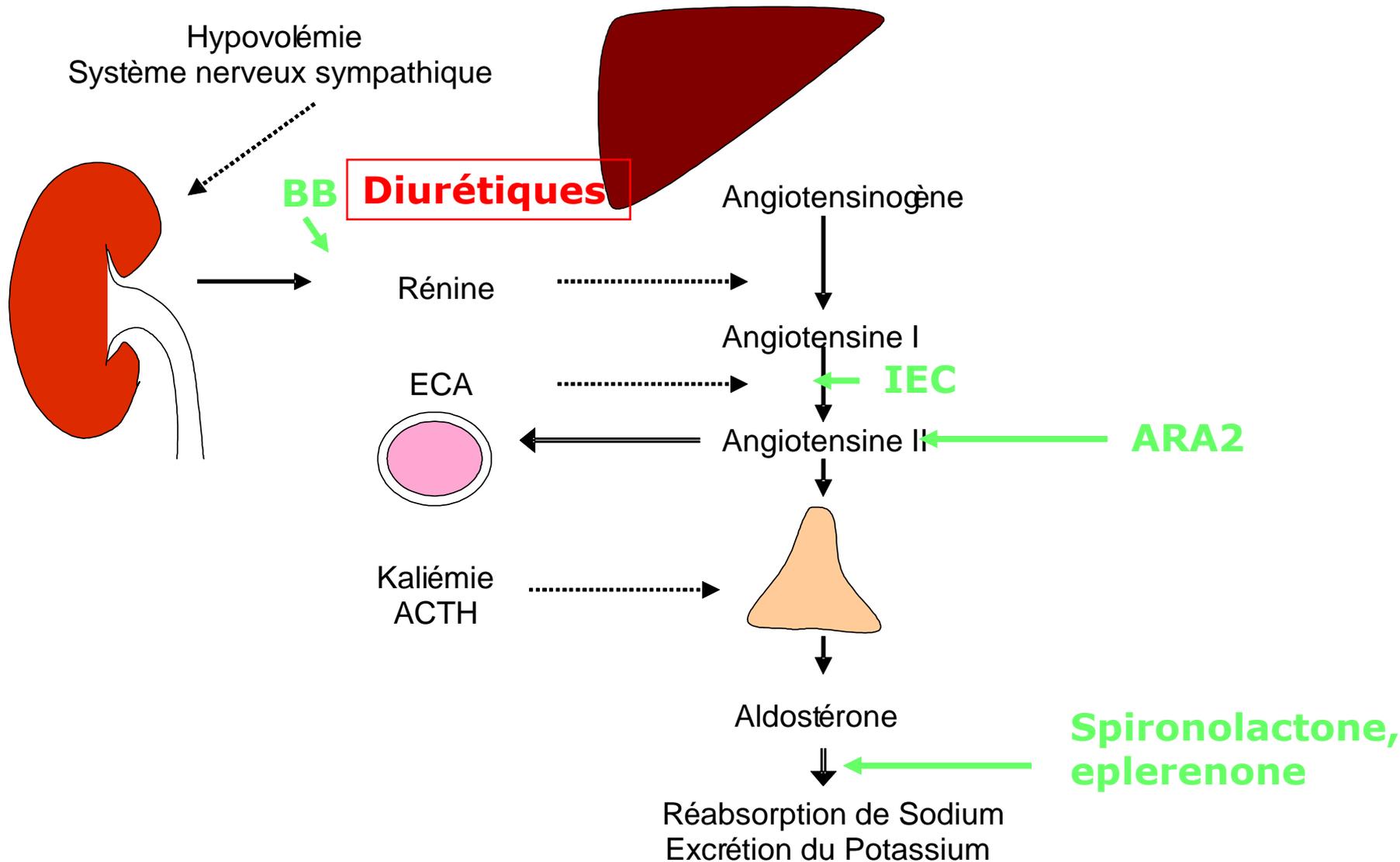
Métanéphrines totales
urinaires ou
plasmatiques

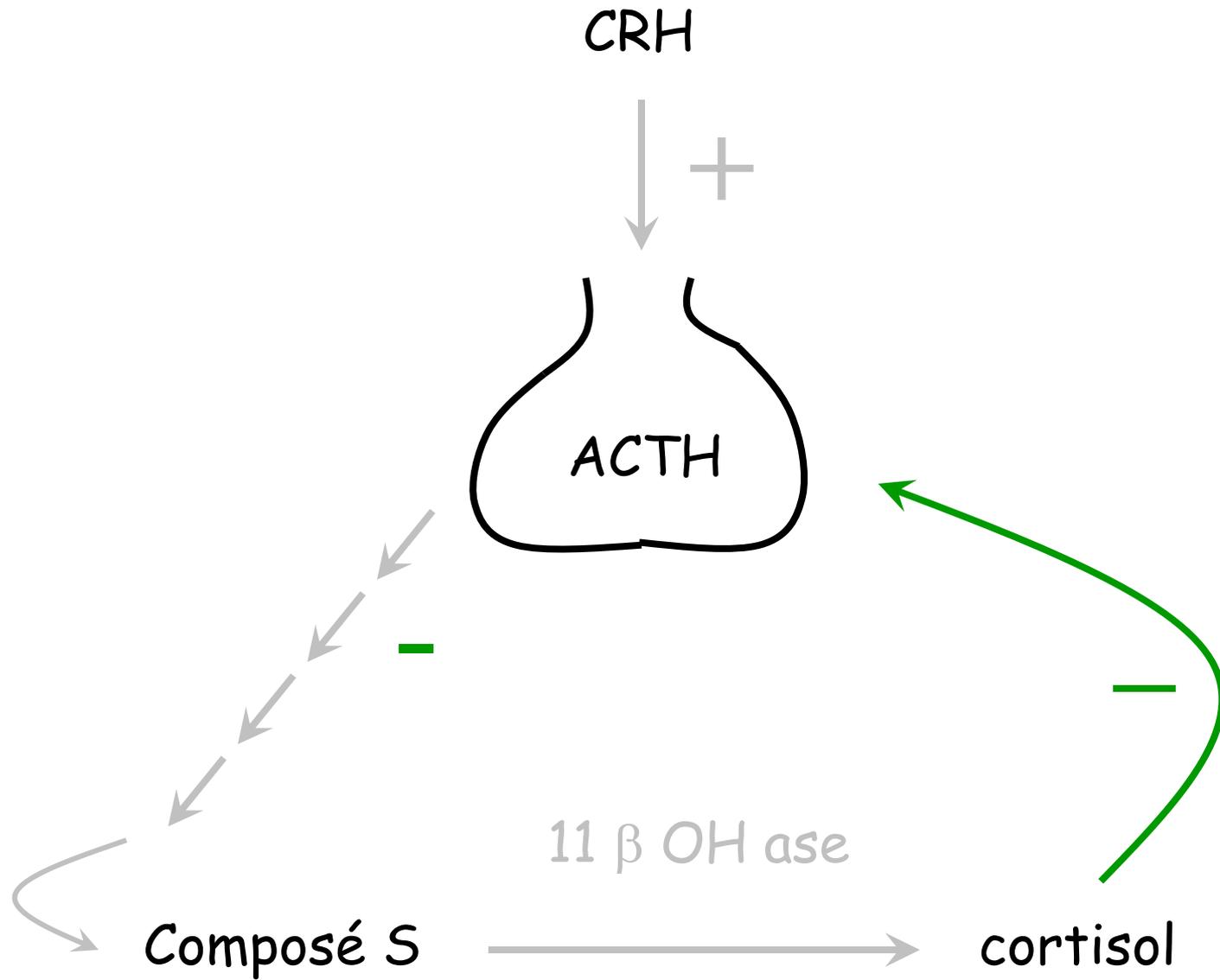
Devant une anomalie hormonale
Réalisation d'un **angioscanner des surrénales sans et avec
injection de produit de contraste**

Physiopathologie des métanéphrines



Systeme rénine angiotensine





Dexaméthasone

Recherche d'une
HTA secondaire
sans point d'appel

Cause endocrine

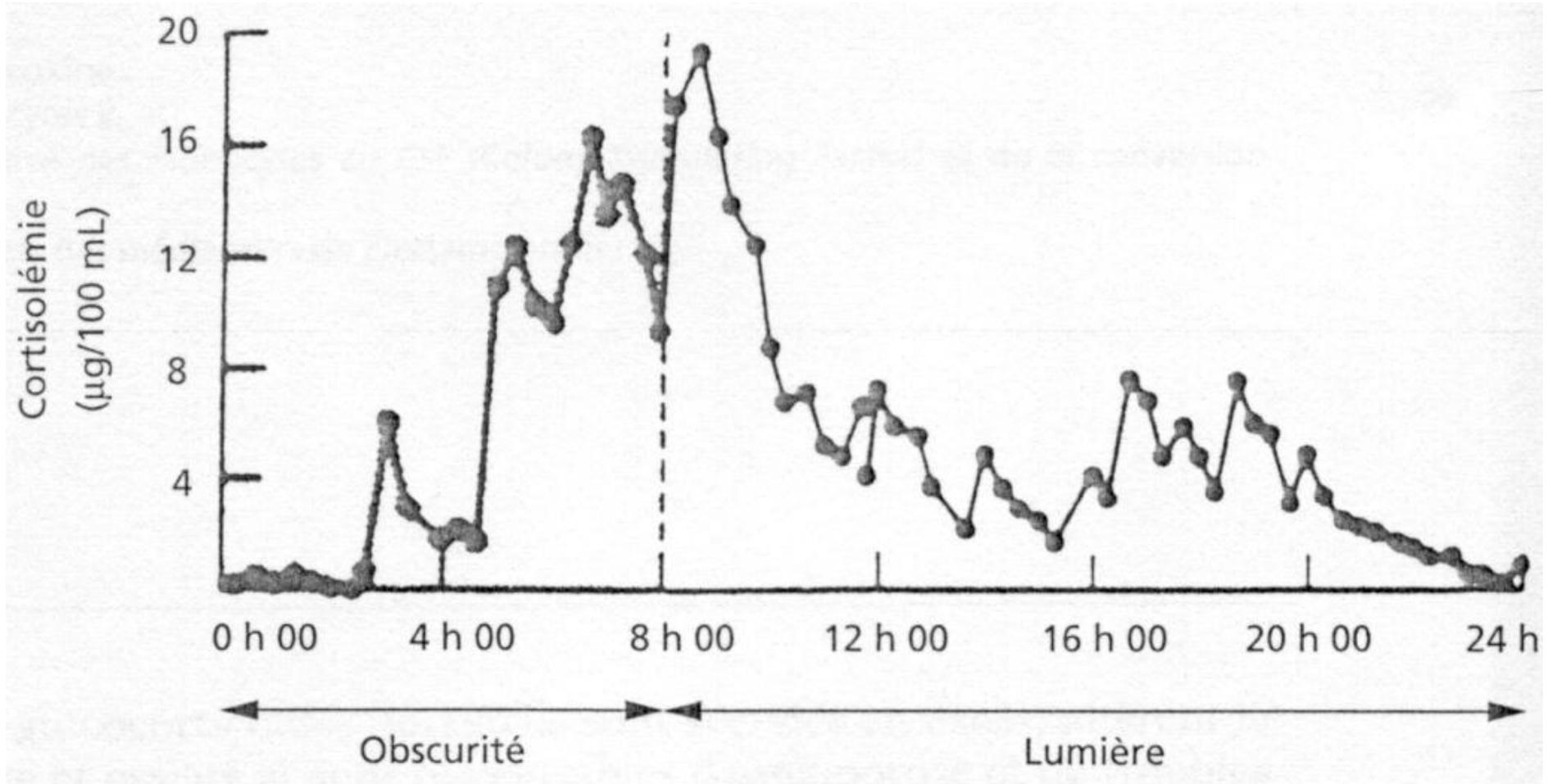
Cortisolurie des 24h
Freinage minute

Aldostérone/rénine x2
Aldostéronurie des 24h

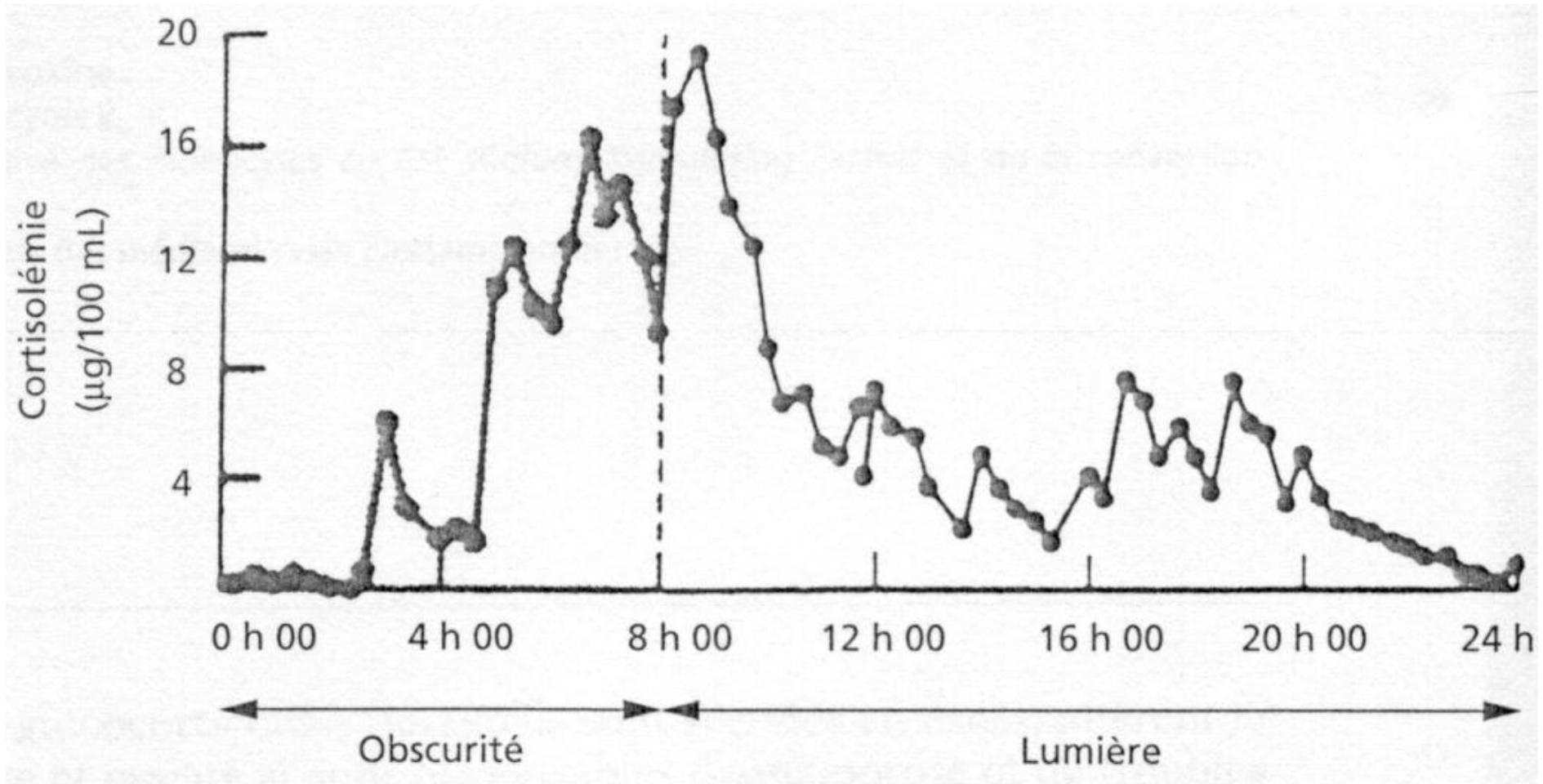
Métanéphrines totales
urinaires ou
plasmatiques

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

Cortisol sanguin



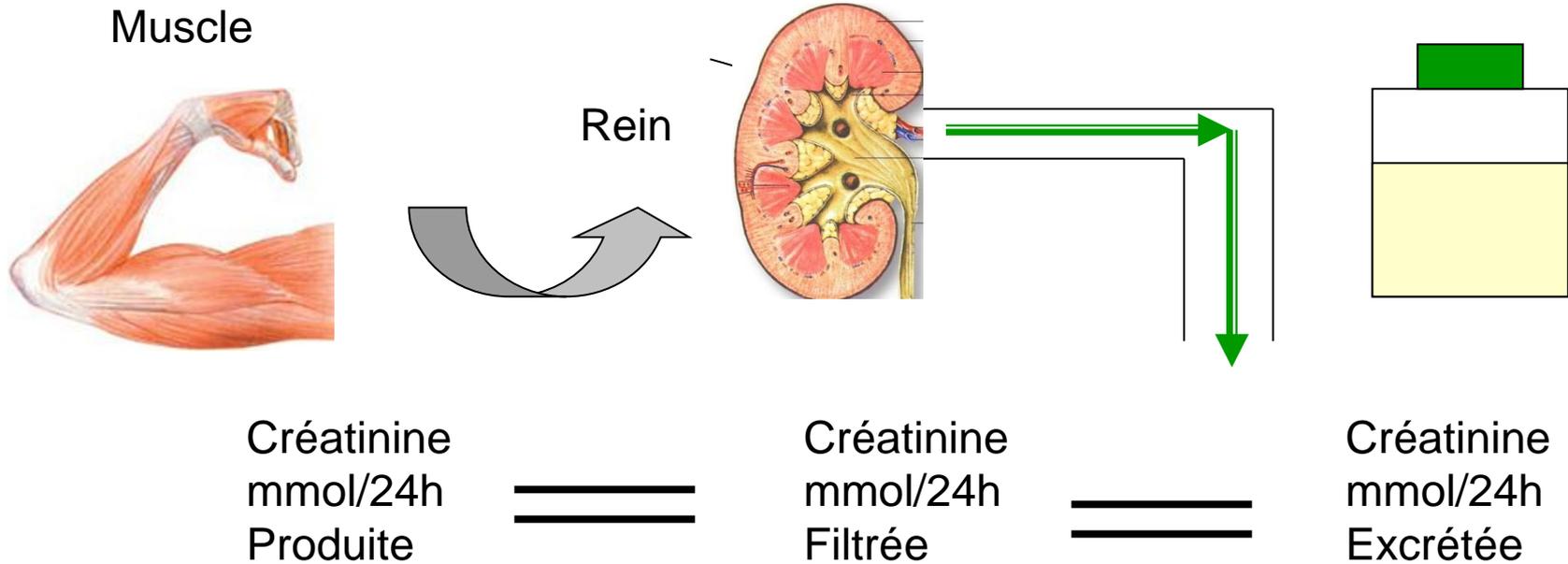
Intégration du rythme nyctéméral



INTEGRATION DE LA TOTALITE DES 24 HEURES

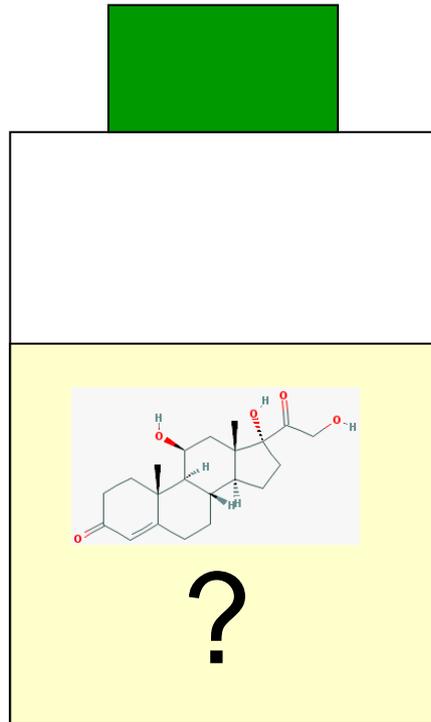


Recueil urinaire des 24 heures



Homme : 120-240 $\mu\text{mol/kg/j}$
Femme : 90-190 $\mu\text{mol/kg/j}$

Cortisol libre urinaire ?



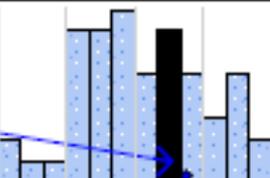
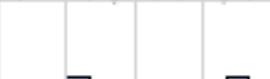
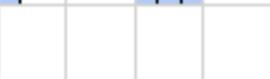
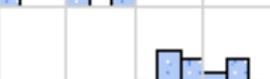
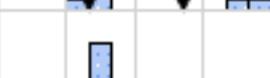
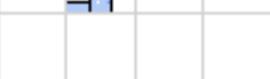
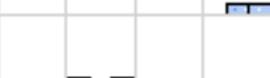
- Insuffisance rénale chronique ?
- Valeurs de référence : très larges
- Fluctuations inter-journalières

- Méthodes immunologiques :
 - RIA, chimiluminescence, ...
- Extraction des stéroïdes ???
- Méthodes séparatives :
 - Chromatographie ?
 - > 10 méthodes différentes

Comparaison inter-laboratoires

15BS03 / CORTISOL LIBRE (nmol/L)

Limites acceptables à $\pm 20,0$ % (ProBioQual taux élevé)
Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528)

Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS ♦ LC-MSMS : 648,0 nmol/L	J		53	549,0	27,7		
ImmunoLOGIE non isotopique AVEC extraction	IE		24	607,0	25,1	10,6	485,6 - 728,4
- dont Diasorin Liaison	IE UKW		2	573,1	/		
- dont Siemens Advia Centaur	IE U4S		5	574,7	/		
- dont Siemens Immulite 2000	IE U4R		3	363,3	/		
- dont Cobas / Modular	IE UWX		14	674,9	12,3	22,9	539,9 - 809,9
ImmunoLOGIE non isotopique SANS extraction	IS		8	532,1	34,4	-3,1	425,7 - 638,5
- dont Abbott Architect	IS U4Y		6	445,3	/		
- dont Beckman Dxi	IS UCD		2	808,7	/		
HPLC Détection UV ou SM	2C DUV, DSM		8	435,1	22,4	-20,7	348,1 - 522,1
RadioimmunoLOGIE AVEC extraction	RE		5	499,1	/		

Recherche d'une
HTA secondaire
sans point d'appel

Cause endocrine

Cortisolurie des 24h
Freinage minute

Aldostérone/rénine x2
Aldostéronurie des 24h

Métanéphrines totales
urinaires ou
plasmatisques

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

Concentration de Rénine Active

- Dosage immunologique de la molécule de rénine.
 - Réaction antigène- anticorps : 3 kits différents
 - Technique manuelle - détection radioactive : Kit CisBio
- Méthodes automatisées



IRMA CisBio®

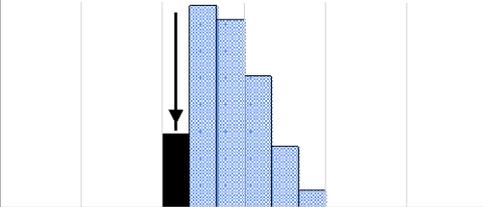
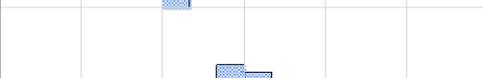
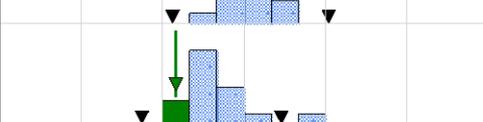
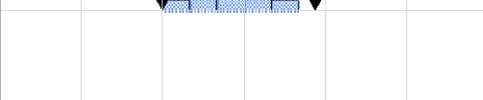


Liaison DiaSorin®



Isys, IDS®

Comparaison inter-laboratoires

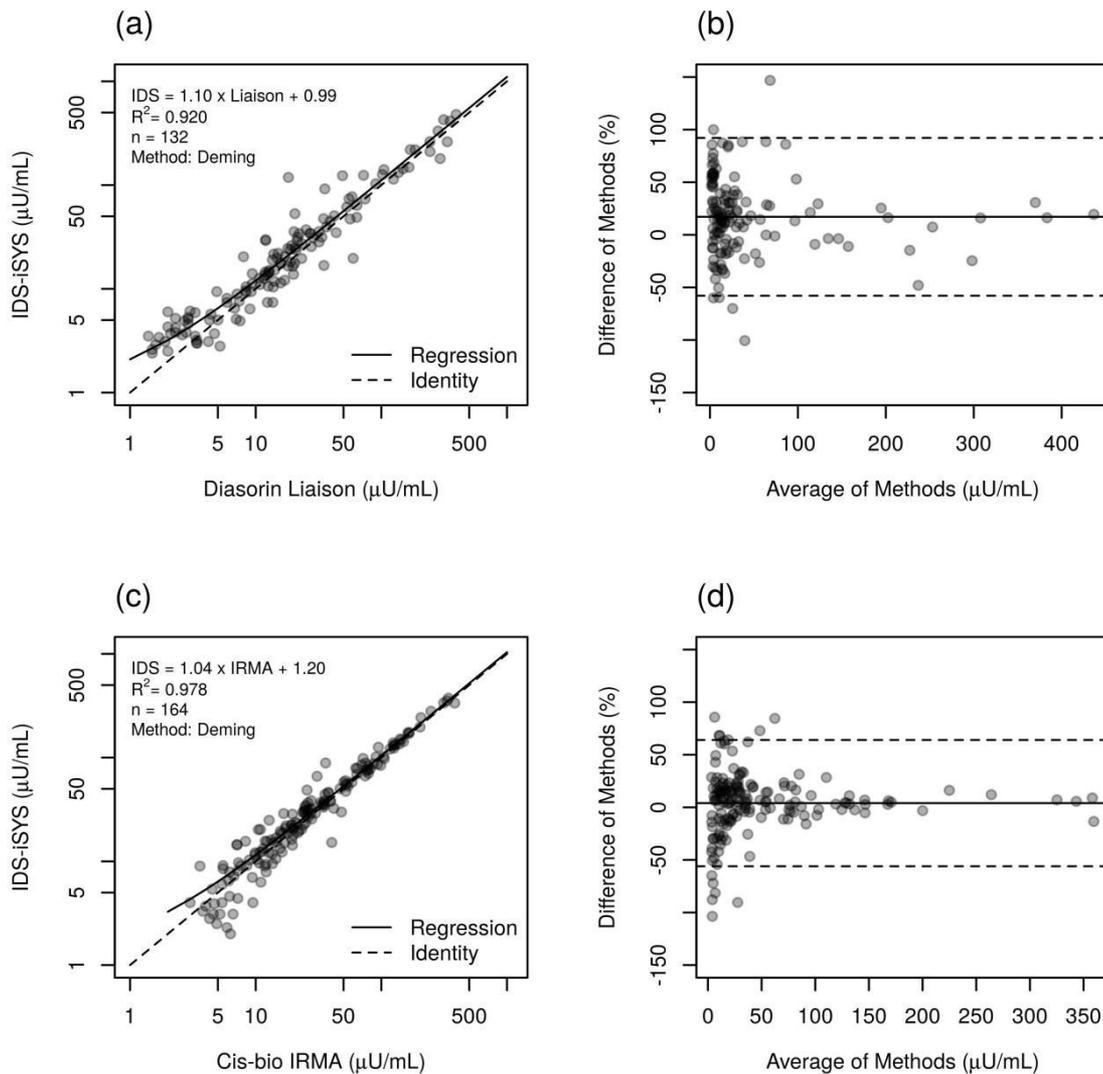
Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	M		46	33,57	9,7		
BECKMAN "IRMA"	BO		1	28,80	/		
Cisbio Bioassays "RENIN III G"	BN		15	35,66	6,0	6,2	28,53 - 42,79
DIASORIN LIAISON	S8 UKW, UKV		20	31,93	6,4	-4,9	25,54 - 38,32 Note : TB zscore -1,0 Biais -6,4%
IDS "ISYS"	SG DKG		9	34,55	10,3	2,9	27,64 - 41,46
Autres	XX		1	31,07	/		

Programme ProBioQual

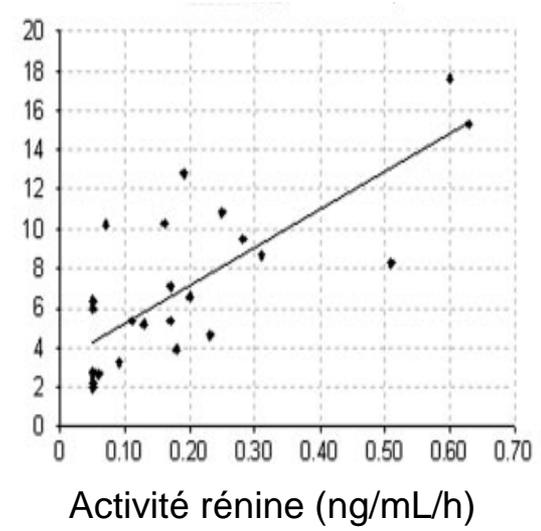
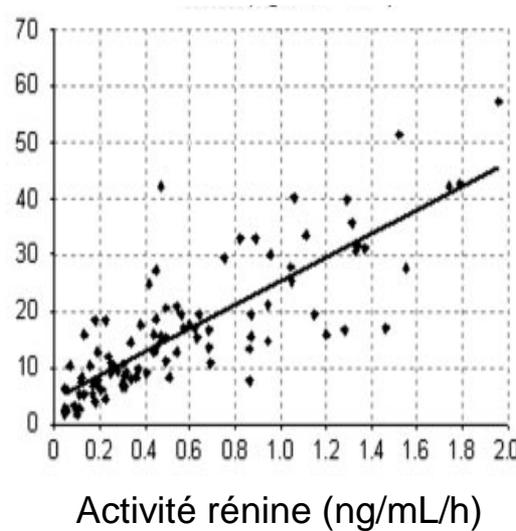
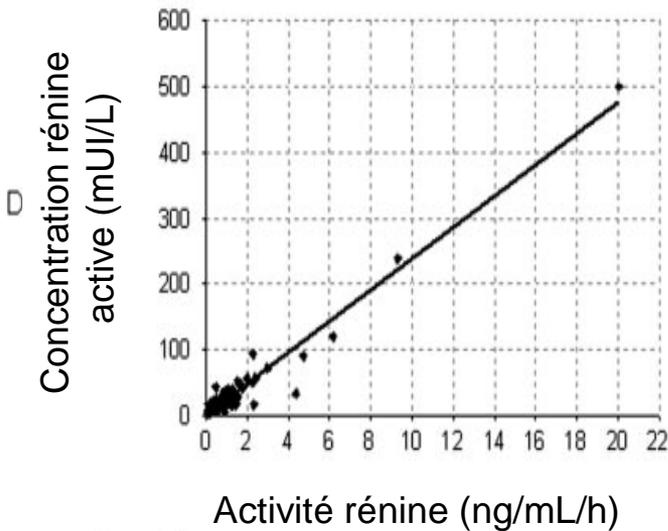
Peu de différence entre les laboratoires → Std MRC II 68/356

Attention aux unités → mUI/L essentiellement, encore quelques expressions en pg/mL (1 mUI/L environ 1,65 pg/mL)

Les concentrations de rénine active

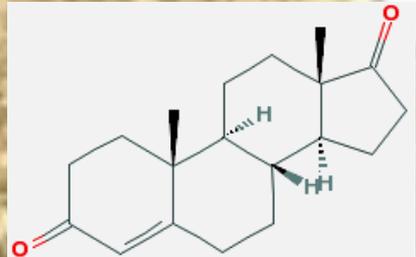
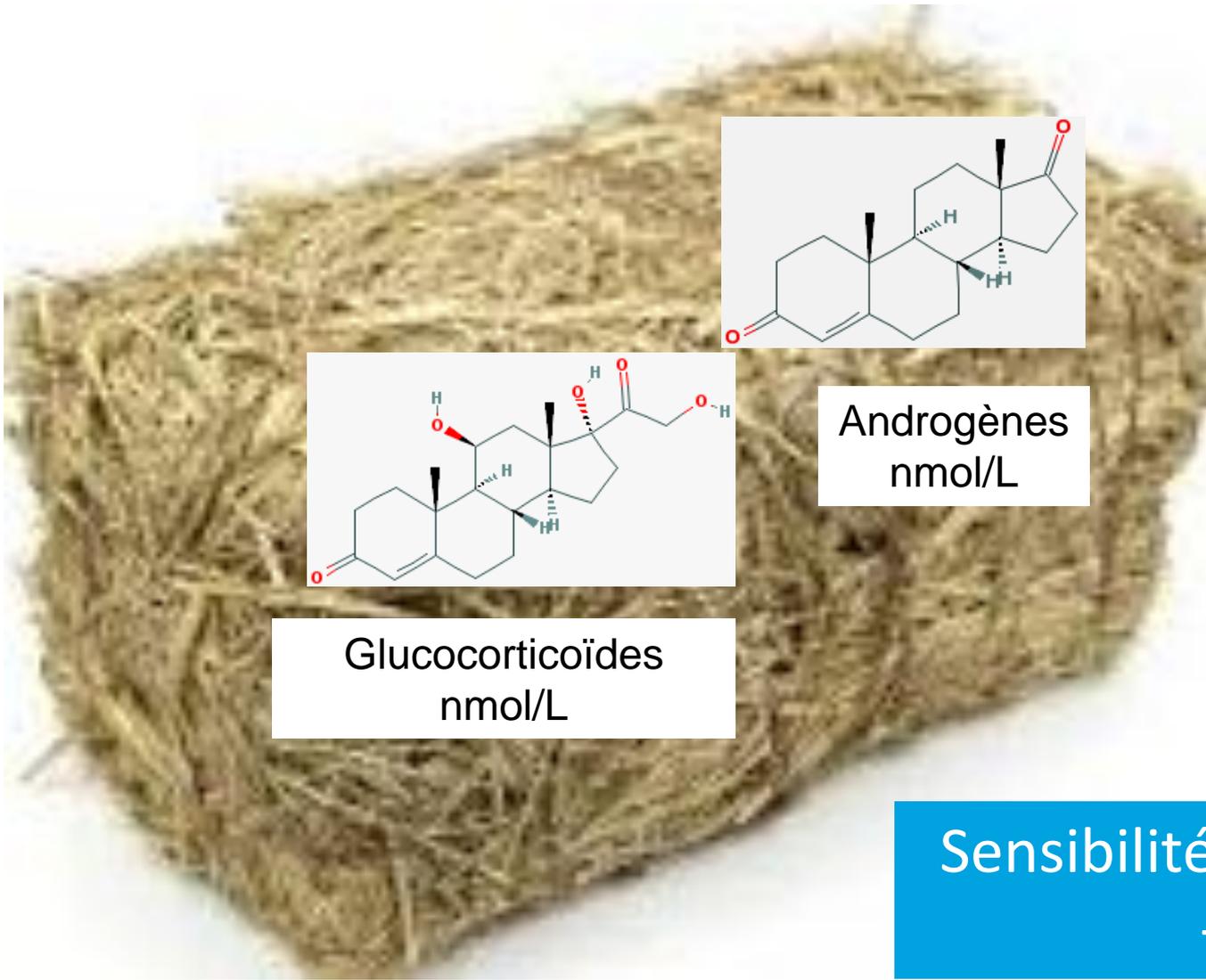


Concentration de rénine active ou activité rénine plasmatique ?

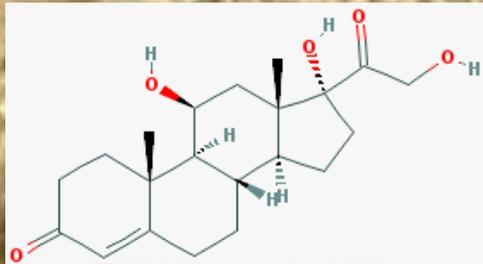


Activité rénine plasmatique quasi abandonnée

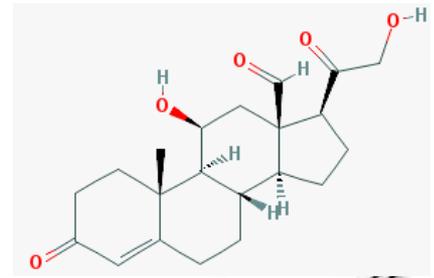
Aldostérone plasmatique



Androgènes
nmol/L



Glucocorticoïdes
nmol/L

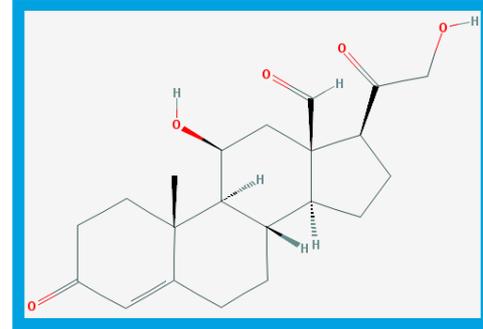


Aldostérone
pmol/L

Sensibilité et Spécificité
++++

Les dosages d'aldostérone plasmatique

- Une cinquantaine de laboratoires
- Une 10^{aine} de méthodes différentes
- Immuno-analyse : détection RIA



- Immuno-analyse automatisée : détection CLIA



DiaSorin®



Isys, IDS®

Comparaison inter-laboratoires

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	275,8	24,9	-27,2	174,6 - 377,0
Cisbio Bioassays "RIACT"	AN		4	455,7	/		
DIASORIN "P2714 RIA"	A9		3	598,7	/		
DIASORIN LIAISON	S8 UKW, UKV		9	470,3	11,3	24,2	297,7 - 642,9
DIASource "RIA CT"	AR		1	260,8	/		
DSL France "Active Coated Tube RIA"	AS		2	581,1	/		
IDS - ISYS	SG DKG		6	361,0	/		
Autres	XX		2	295,0	/		
Divers "TRITIUM"	WX		1	680,0	/		
LC-MSMS	3M		2	389,5	/		

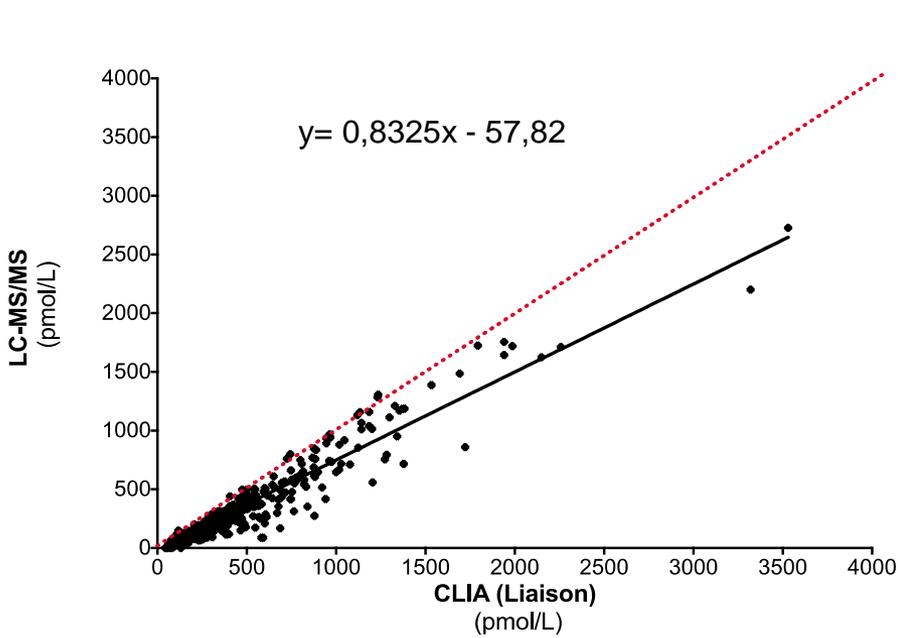
< 164,0 297,5 431,0 564,5 698,0 >

Comparaison inter-laboratoires

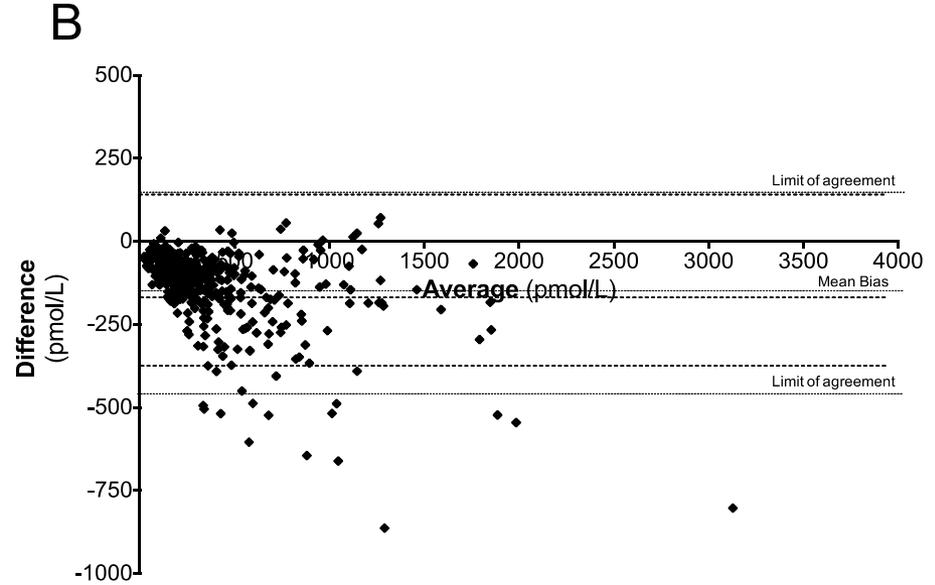
Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS ♦ LC-MSMS : 469,0 pmol/L	P		48	378,7	37,8		
BECKMAN "RIA" (IM1664)	AO		18	275,8	24,9	-27,2	174,6 - 377,0
Cisbio Bioassays "RIACT"	AN		4	455,7	/		
DIASORIN "P2714 RIA"	A9		3	598,7	/		
DIASORIN LIAISON	S8 UKW, UKV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

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

LC-MS/MS versus CLIA (DiaSorin®) ?

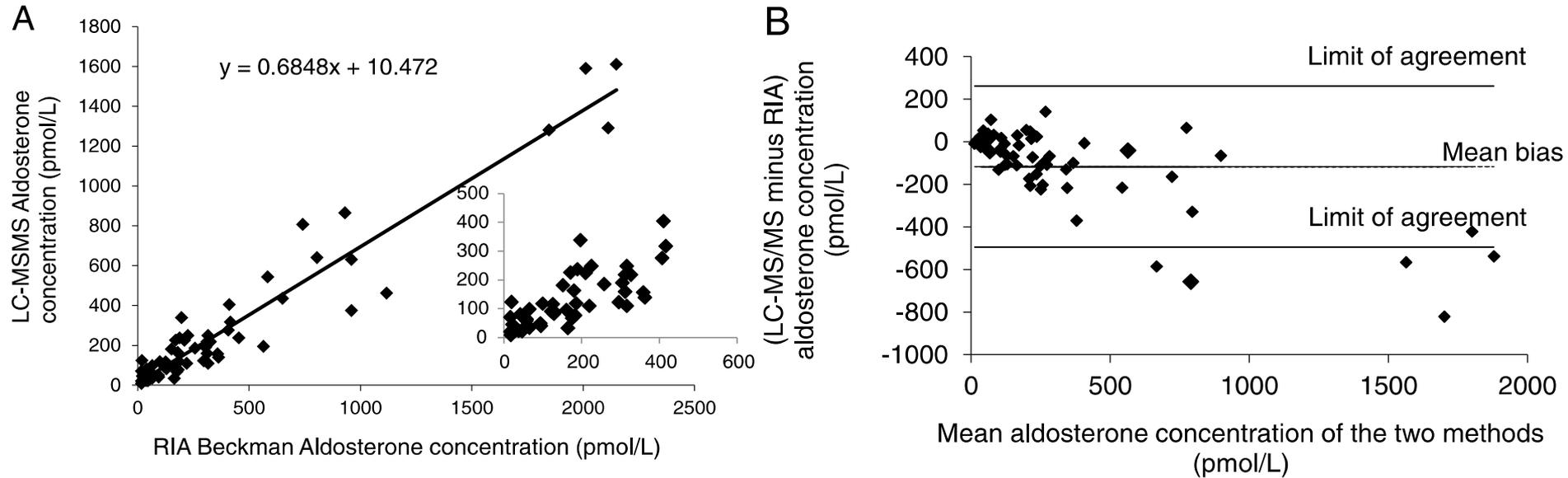


A) Régression linéaire CLIA vs. LC-MS/MS



B) Bland-Altman (moyenne vs. Différence)

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^a, Dominique Blondelle^a, Patrice Faure^{a,b}, Jean-Philippe Baguet^{c,d,1}, Caroline Le Goff^e, Olivier Chabre^f, Véronique Ducros^{a,*}

Clinica Chimica Acta 447 (2015) 8–15

LC-MS/MS *versus* immuno-analyse

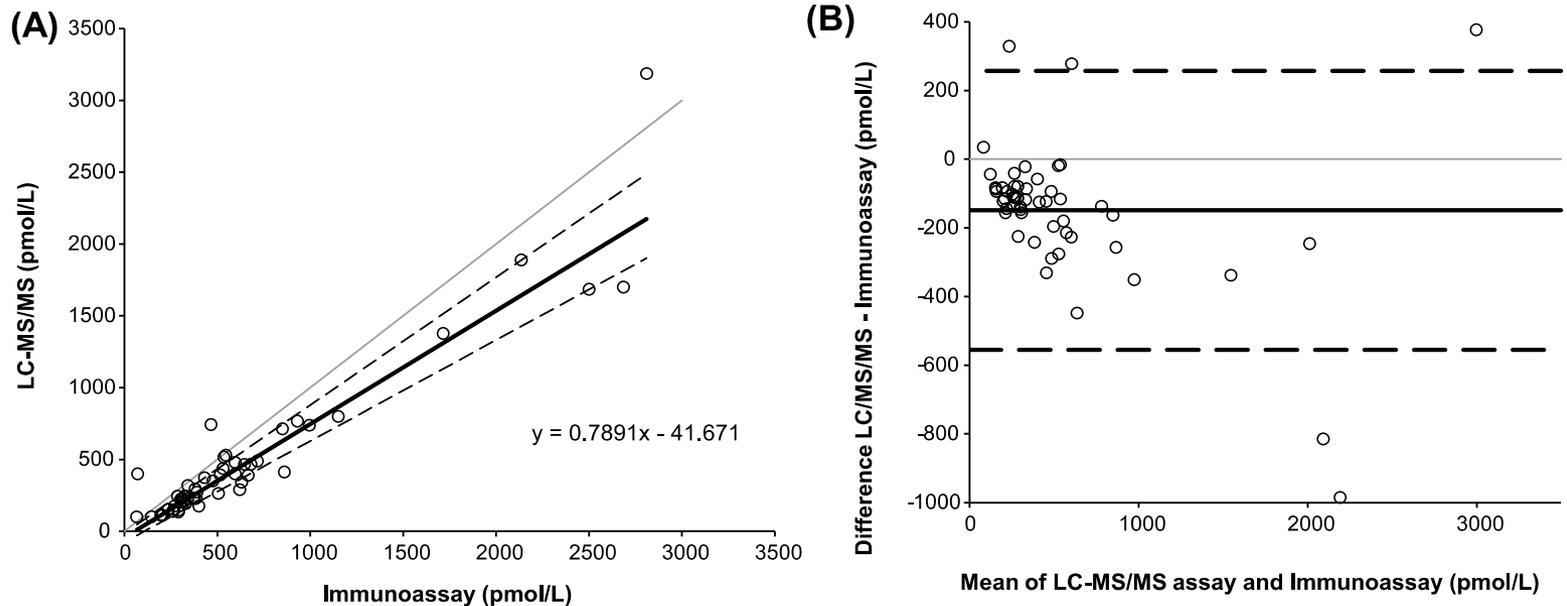


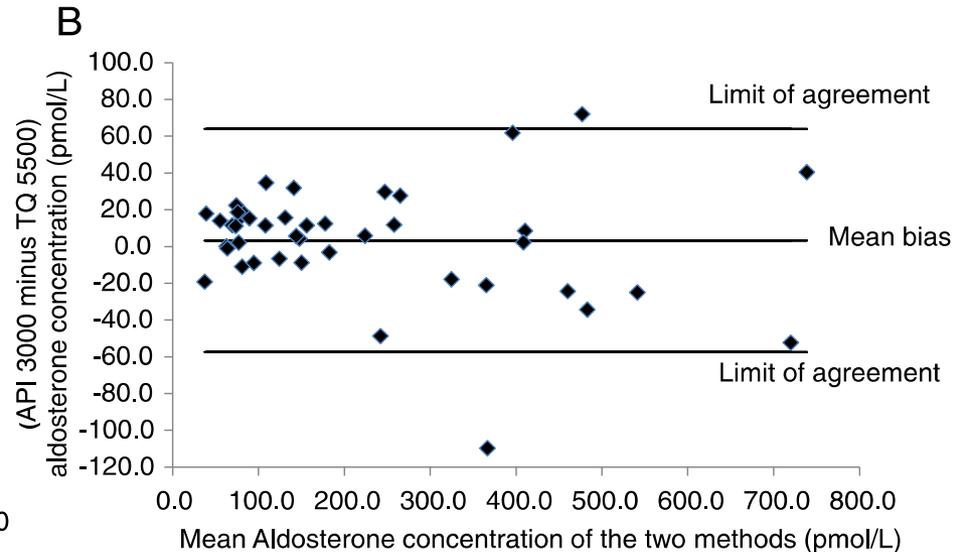
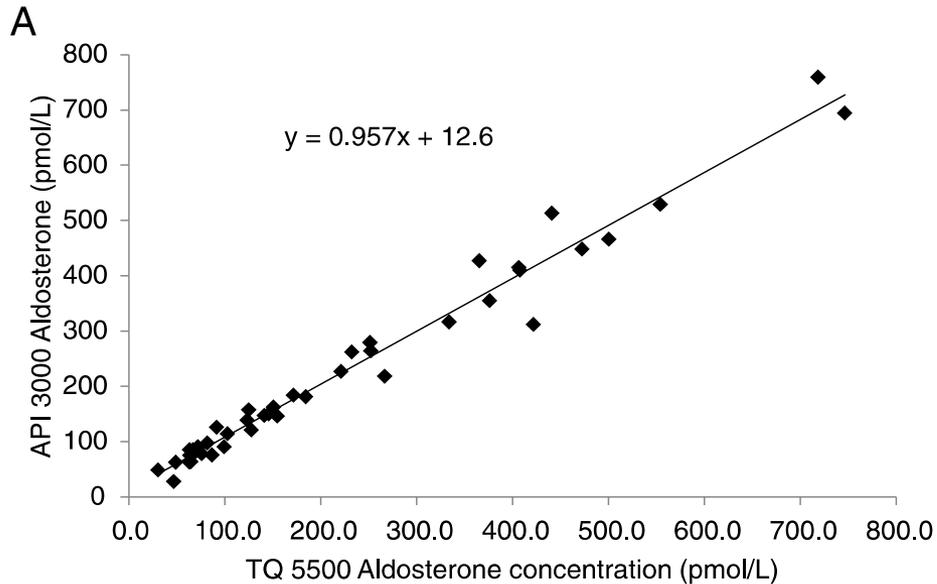
Fig. 2. Method comparison for aldosterone, between the LC-MS/MS method and an immunoassay in routine clinical use in the UK; (A) Passing-Bablok analysis yielded the equation LC-MS/MS = 0.789(RIA) - 41.7, linear regression $r^2 = .88$, $n = 54$. (B) Bland-Altman analysis demonstrated a mean negative bias 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^{a,*}, Stephanie Carter^a, Laura J. Owen^b, Brian G. Keevil^b

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

LC-MS/MS versus LC-MS/MS



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



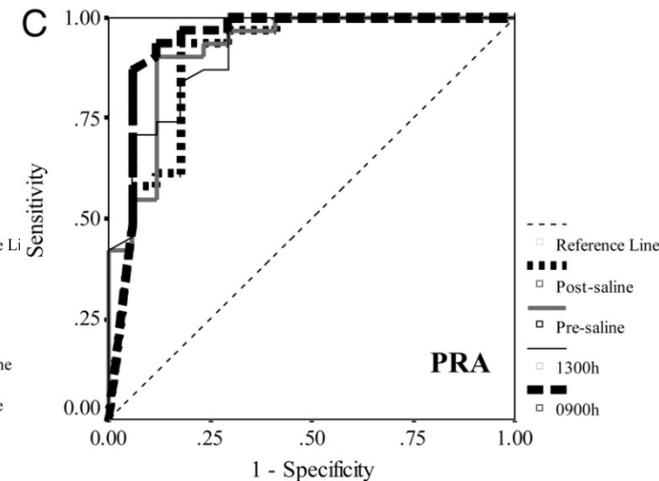
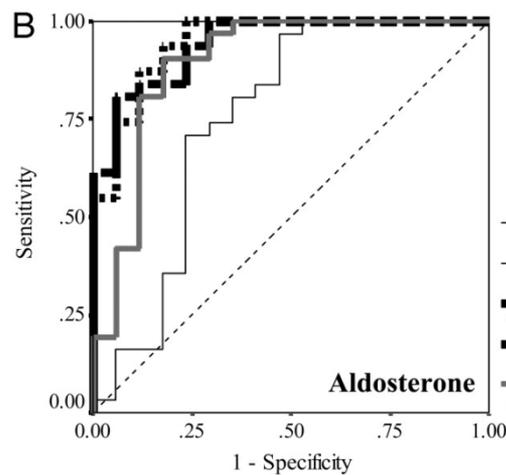
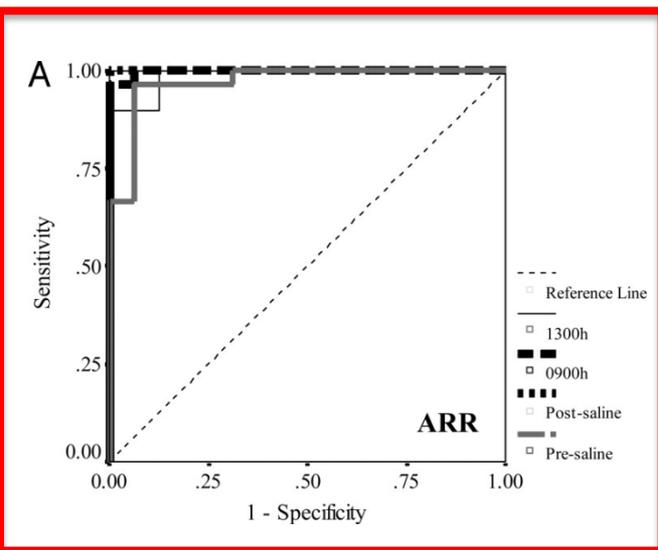
Cécile Meunier^a, Dominique Blondelle^a, Patrice Faure^{a,b}, Jean-Philippe Baguet^{c,d,1}, Caroline Le Goff^e, Olivier Chabre^f, Véronique Ducros^{a,*}

Aldostérone

Rénine

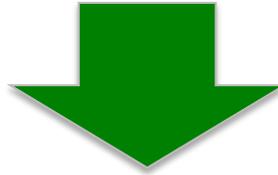


Screening hyperaldostéronisme primaire



Aldostérone

Rénine

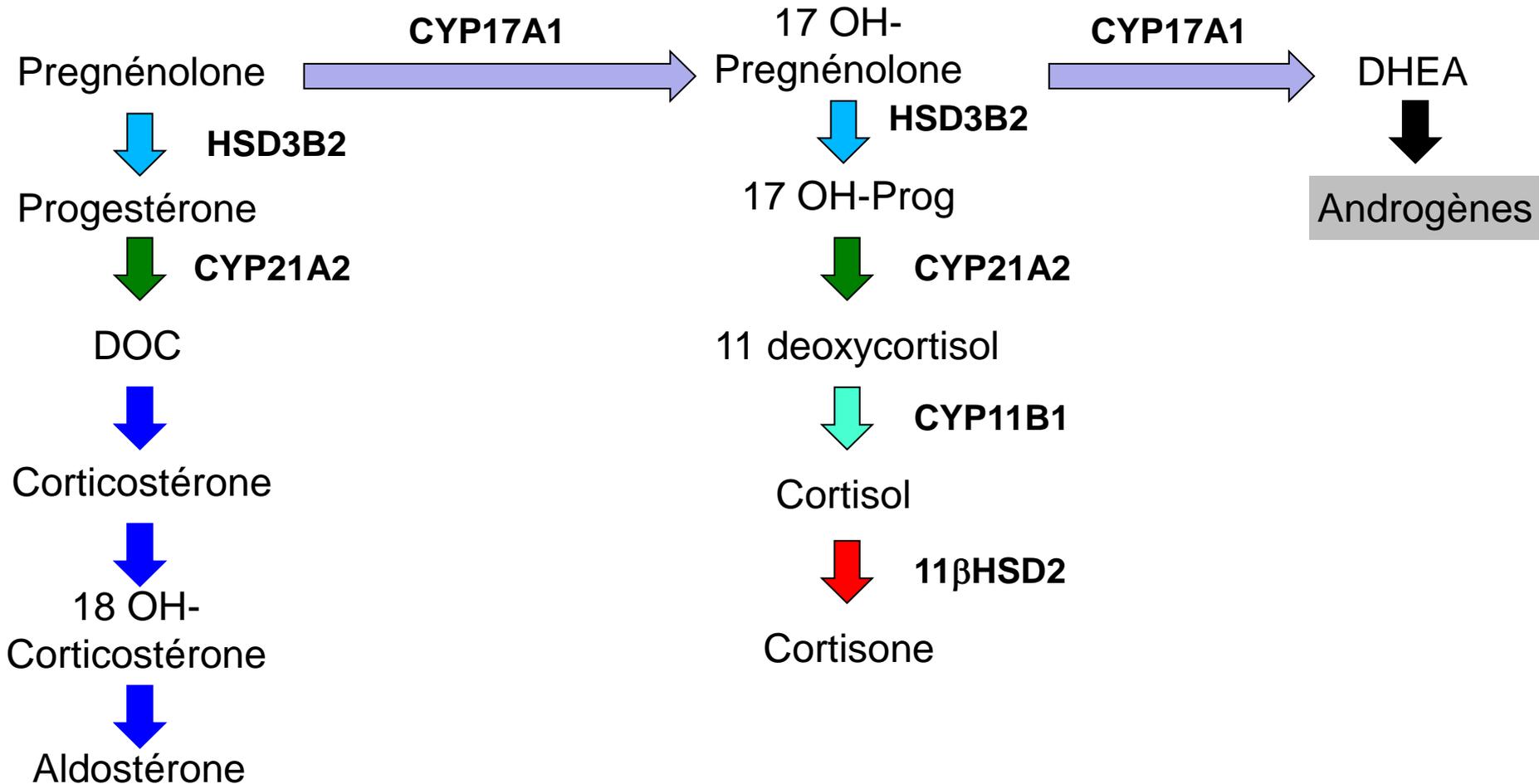


- Les unités !!!
 - Rénine : pg/mL ou mUI/L ?
 - Aldostérone : pmol/L ou pg/mL ?
- Les méthodes de dosage de l'aldostérone

Aldostéronurie

- Hydrolyse à pH=1
 - aldostérone libre (1%) + conjugués
 - Intégration des 24 heures
- Dosages différents :
 - RIA, Chimiluminescence, LC-MS/MS
- Pas de standard international
- Peu de comparaison inter-laboratoire

Et si ce n'est pas de l'aldostérone ...



Recherche d'une
HTA secondaire
sans point d'appel

Cause endocrine

Cortisolurie des 24h
Freinage minute

Aldostérone/rénine x2
Aldostéronurie des 24h

Métanéphrines totales
urinaires ou
plasmatiques

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

Dérivés méthoxylés

Noradrénaline

Adrénaline

Dopamine

Catécholamines – O –méthyltransférase

Normétanéphrine

Métanéphrine

3 Méthoxytyramine

SANG
&
URINE

Métabolisation

Dérivés sulfatés

URINE
pH1

Dérivés méthoxylés

□ Dosage = Séparation + Détection

– Séparation

= Chromatographie liquide



– Détections :

• Ampérométrie

• Coulométrie

• MS/MS



Interférences analytiques : paracétamol,



→ **Interactions** : antidépresseurs (IMAO, ICOMT, ATC, IRSNA, ...), L-dopa, ...

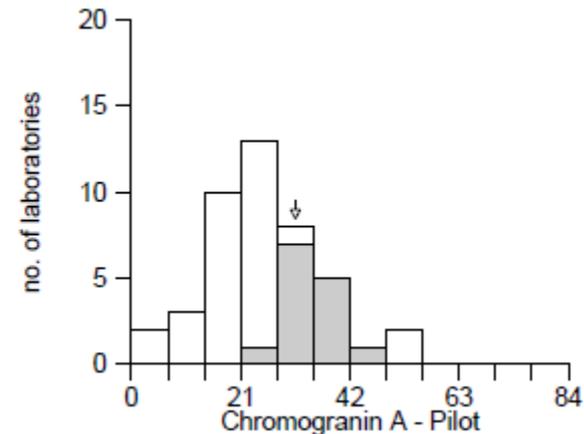


Chromogranine A

□ Marqueurs de tumeur neuroendocrine

– Protéine de 49 kDa

Specimen : CG156-8	n	Mean	SD	CV(%)
ng/ml	45	25.6	11.2	43.8
CIS Bio ELISA (ng/ml)	15	34.8	5.3	15.1
Epitope Diagnostics (ng/ml)	1	6.7		
Kryptor (ng/ml)	11	17.7	5.3	29.9
Kryptor - CgA II (ng/mL)	16	21.9	3.8	17.2
LDN Labor Diagnostika (ng/mL)	2	53.9	2.7	5.0
nmol/L	13	1.4	1.0	72.4
Euro diagnostic-ELISA (nmol/L)	6	0.5	0.2	42.4
Euro diagnostic-RIA (nmol/L)	7	2.4	0.2	9.9
pmol/L	1	17.0		
In house-RIA (pmol/L)	1	17.0		



– Deux interférences :



- Hypergastrinémie : IPP
- Insuffisance rénale : clairance rénale

Etiologies

Rénine ↓
Aldostérone ↑

Hyperaldostéronisme
Primaire

Rénine ↑
Aldostérone ↑

Hyperaldostéronisme
Secondaire
HTA maligne
Maladie rénale
Sténose artérielle rénale
Déshydratation

Dosages de la rénine
et de l'aldostérone

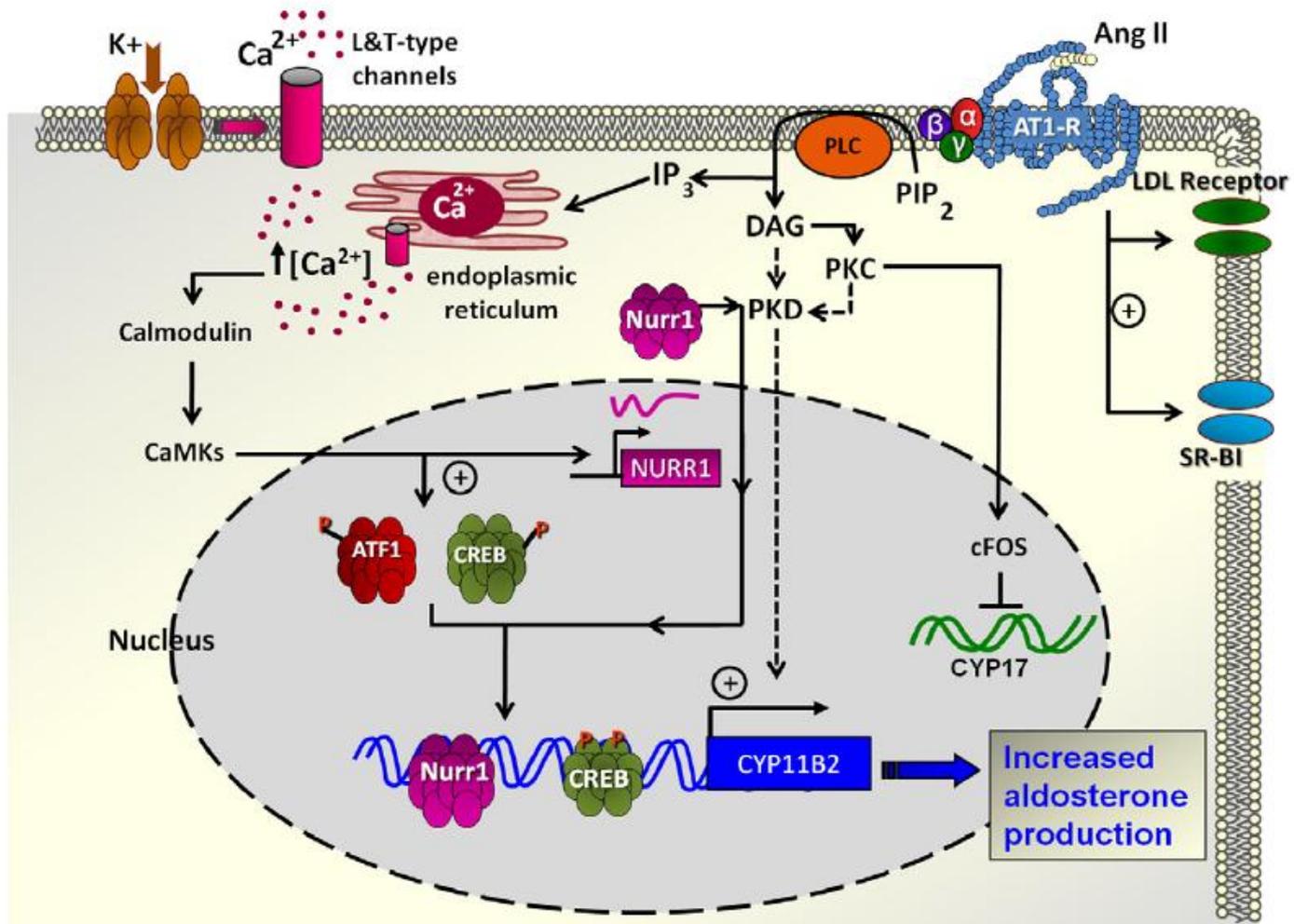
Rénine ↑
Aldostérone ↓

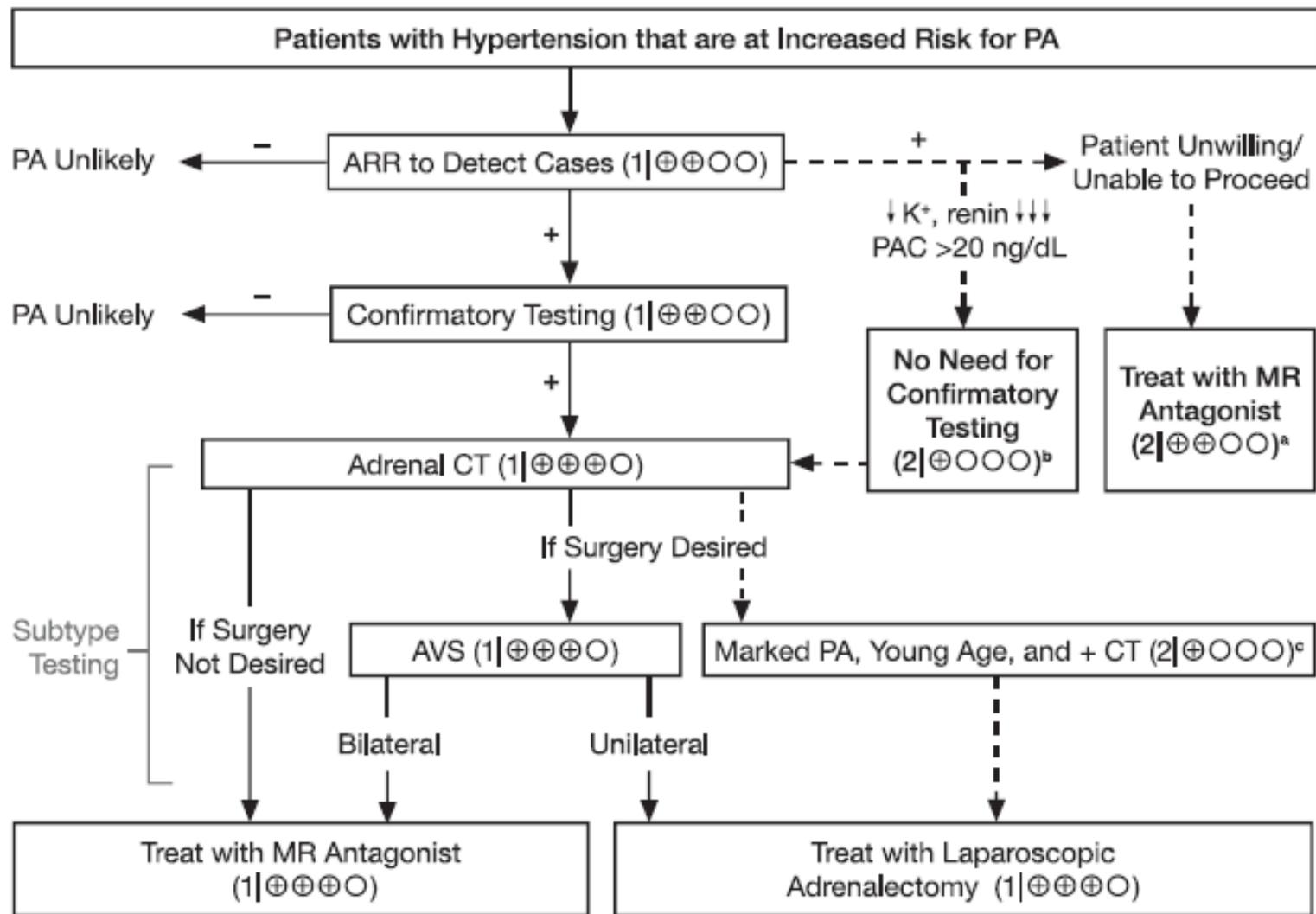
Maladie d'Addison
Déficit en 21 hydroxylase

Rénine ↓
Aldostérone ↓

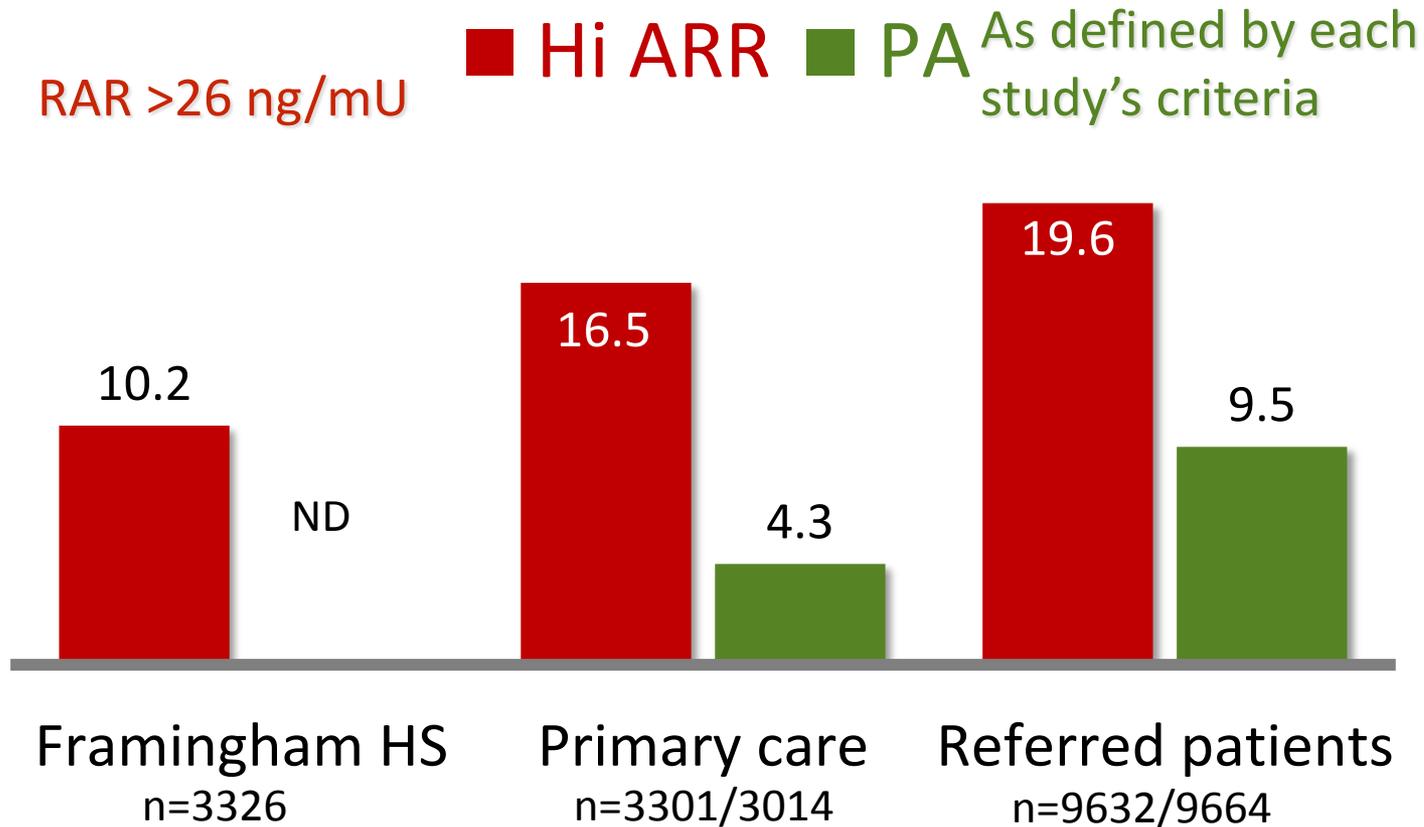
Diabète
Syndrome de Liddle
Syndrome d'excès apparent
en minéralocorticoïdes
Hypercortisolisme
Déficit en 11 ou
17 hydroxylase

La cellule glomérulée





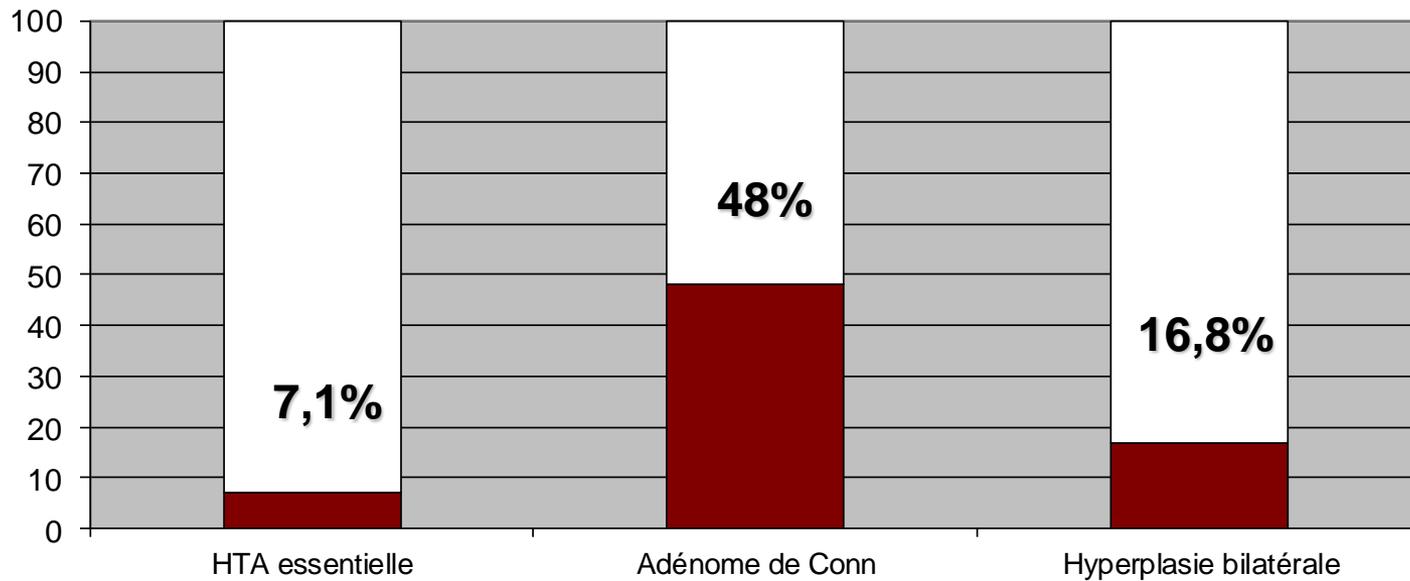
Prévalence



Framingham HS: Newton-Cheh C et al, Hypertension 2007;49:846

Metaanalysis by Hannemann A et al, Hormone Metab Res 2012;44:157

Prévalence de l'hypokaliémie?



1125 patients

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

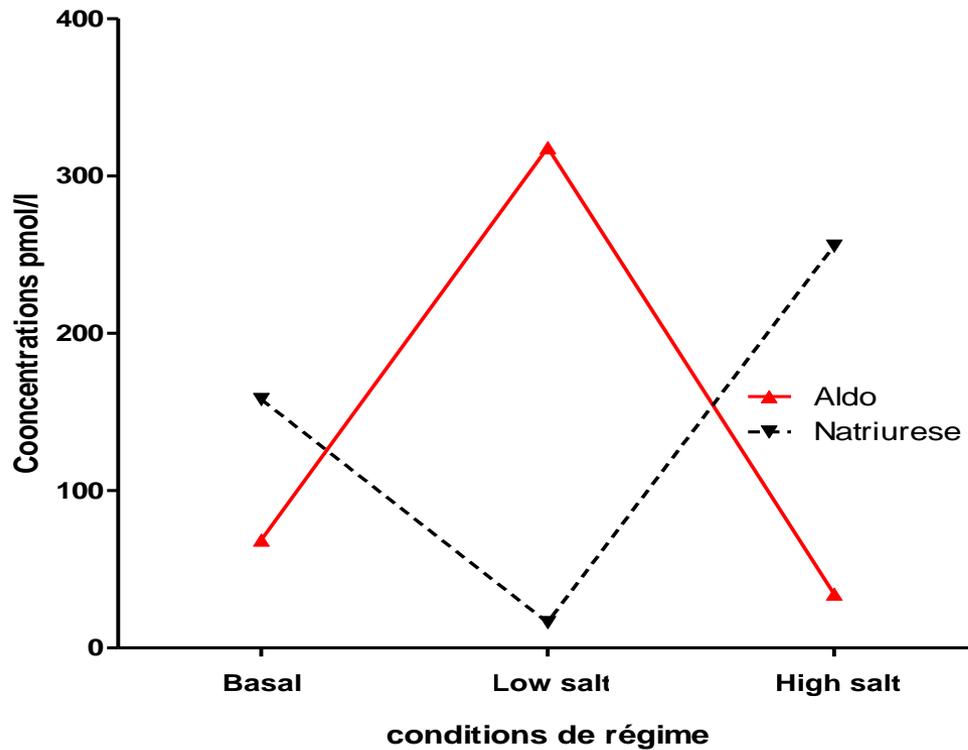
R1 Un HAP doit être recherché en présence

- 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.

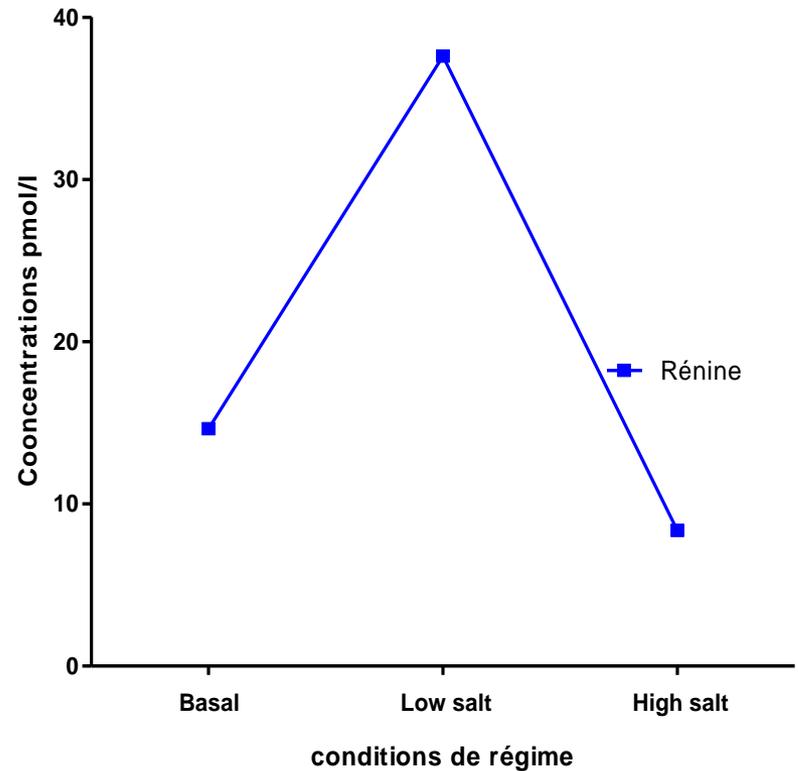
Conditions de volémie

74 volontaires sains. Régime normosodé puis hyposodé pendant 3 semaines puis riche en sel

Aldostérone



Rénine



Arrêts des médicaments

- 6 semaines avant les dosages
 - Arrêt de la spironolactone et de l'éplerénone
 - Arrêt des inhibiteurs de la rénine
- 15 jours avant:
 - Arrêt des IEC/ARA2
 - Arrêt des diurétiques
 - Arrêt des Bêta bloquants
- Drospirenone
- Antihypertenseurs « neutres »
 - Antihypertenseurs centraux, inhibiteurs calciques non dihydropyridine, alpha bloquants

Effet des médicaments sur le RAR

Drugs	Aldo	RA	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

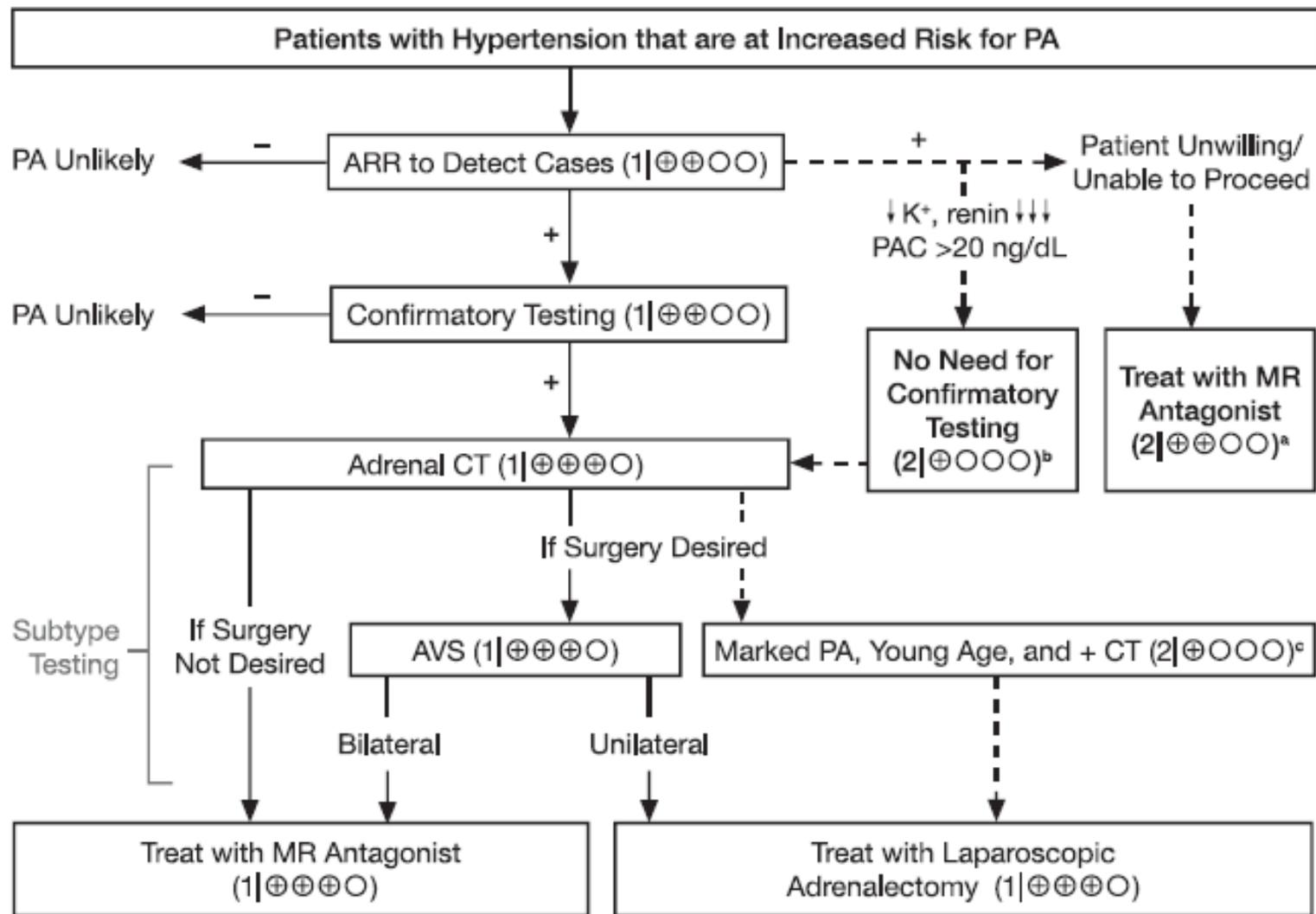
*Mulatero P, Hypertension 2002
Funder J, TES Guidelines JCEM 2016
Stowasser Physiol Rv 2016*

R2. Dépistage HAP

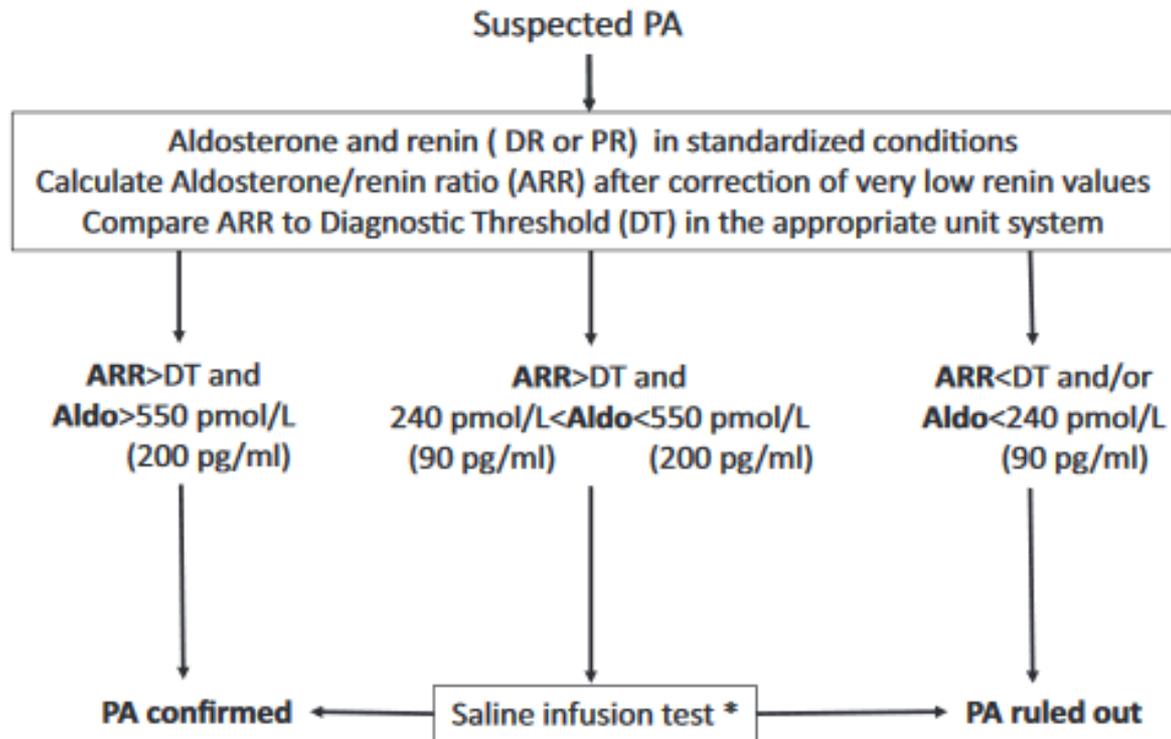
- ❑ Chez un patient suspect d'HAP, nous recommandons, au stade de dépistage, de réaliser la mesure du rapport Aldostérone/Rénine (RAR) préférentiellement en conditions standardisées :
- ❑ - le matin, plus de 2 heures après le lever
- ❑ - en position assise depuis 5 à 15 minutes
- ❑ - en régime normosodé (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

Correction de la rénine

- Pour éviter de prendre en compte une élévation du RAR liée uniquement à une valeur très basse ou indétectable de la rénine, on affectera :
 - une valeur de 5 mU/l à toute valeur de rénine active <5mUI/l
 - une valeur de 0,2 ng/ml/h à toute valeur d'activité rénine plasmatique <0,2 ng/ml/h.



Recommandations SFHTA-SFE



Association entre aldostéronémie post-SIT et KTVS (en cours de publication)

	Not lateralized (ratio < 4)	Lateralized (ratio ≥ 4)	Total
SIT < 139 pmol/L	29	12 (29%)	41
139 ≤ SIT < 277 pmol/L	37	26 (41%)	63
SIT ≥ 277 pmol/L	31	64 (67%) <i>p < 0,001</i>	95
Total	97	102	199

- Parmi les patients ayant une aldostéronémie freinée, **près de 30% ont pourtant un HAP**
- Augmentation de la probabilité de KTVS latéralisé avec l'aldostéronémie post-SIT
- Le seuil de 277 pmol/L **n'est pas raisonnable** pour exclure le diagnostic d'HAP

1- Introduction

2- Objectifs

3- Patients &
méthodes

4- Résultats

5- Discussion

conclusion

Les sous-types d'HAP

“Primaires”¹

Adénome de Conn
Hyperplasie primitive
Carcinome surrénal

“Secondaires”¹

Hyperplasie bilatérale
FH1: Glucocorticoid-
Responsive Aldosteronism
(et FH2?)

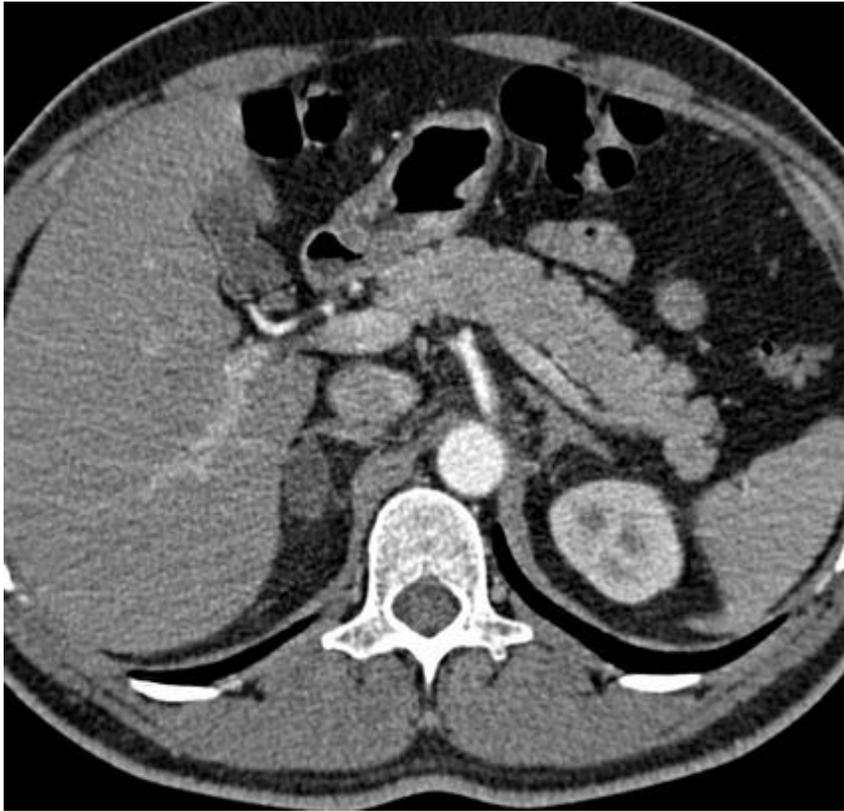
Formes curables²

Adénome de Conn classique
Adénome de Conn rénine
dépendant
Hyperplasie primitive

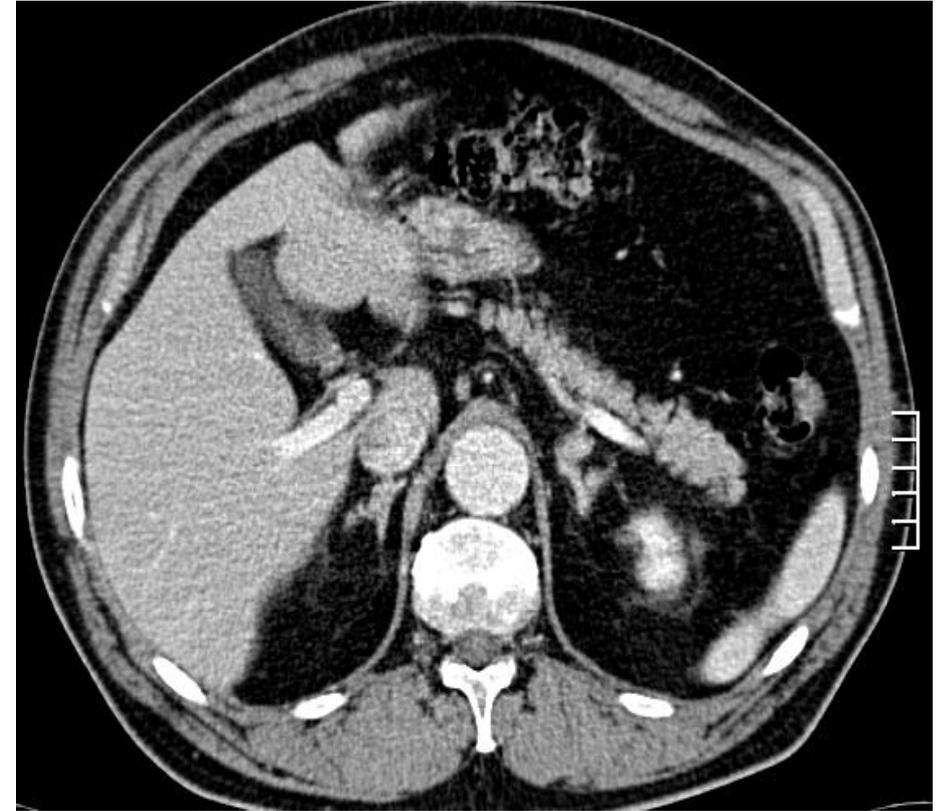
¹ Ed. Biglieri, Hypertension 1991;17:251

² Irony, Am J Hypertens 1990;3:576

HAP avec ou sans tumeur

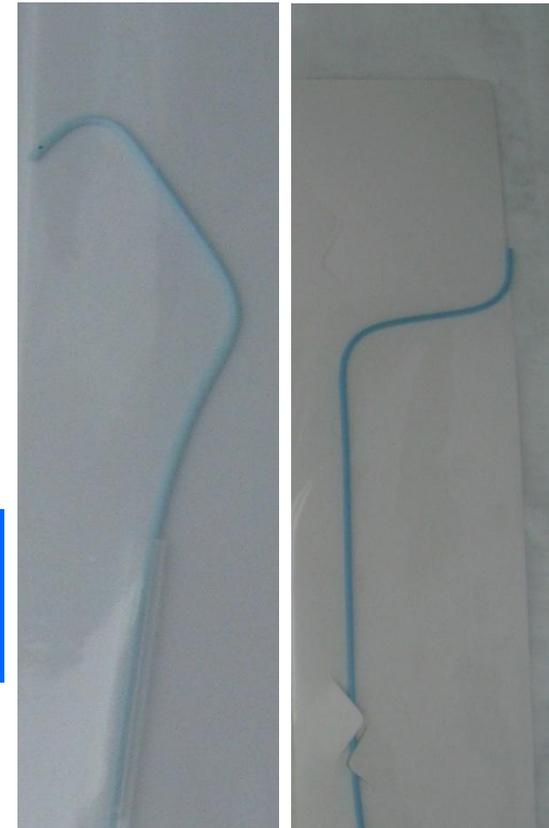
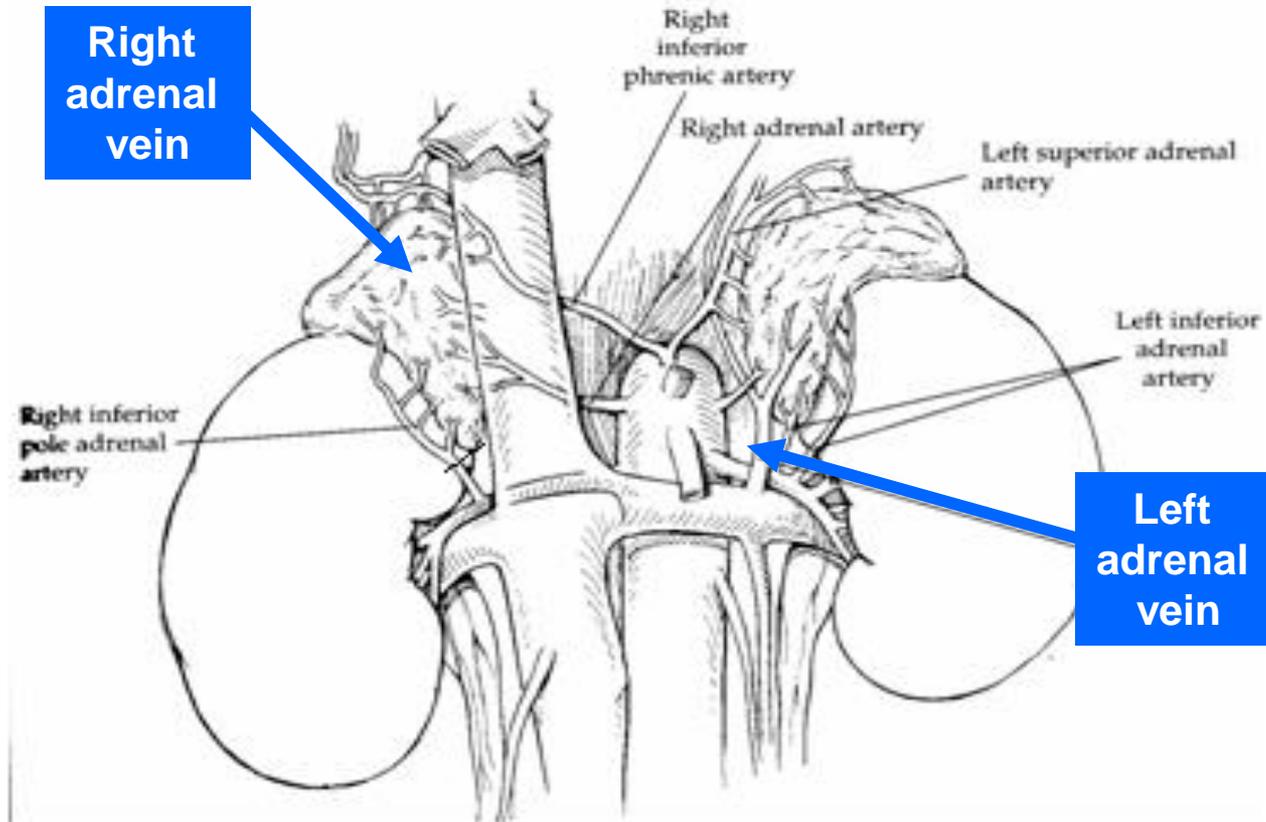


Adénome produisant de l'aldostérone



Hyperplasie idiopathique

Cathétérisme des veines surrénales



Indication avant 35 ans?

- Présence de discordances entre les résultats d'imagerie et le KTVS chez des patients ayant entre 35 et 40 ans.

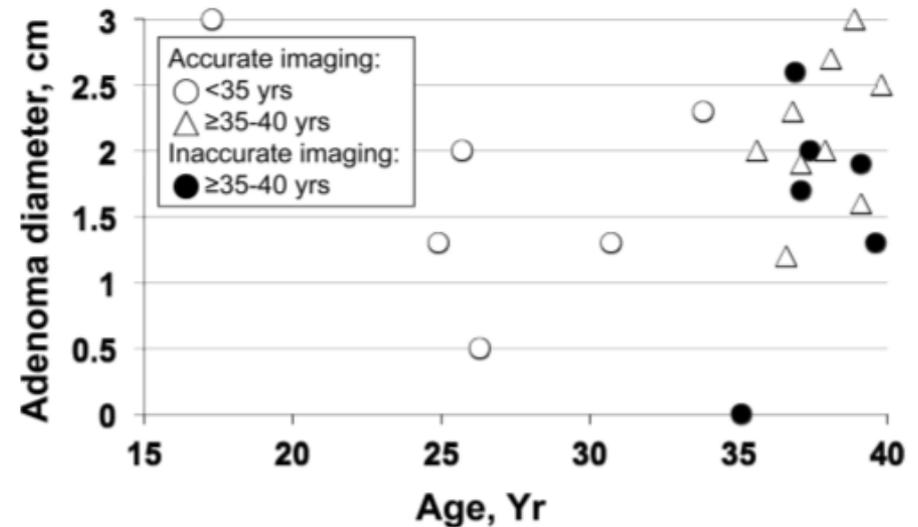


Figure 2. Relationship between size of the adenoma and age of the patients younger than 40 years.

Interprétation du KTVS

Est-il sélectif ? → Index de sélectivité

$$SI = \frac{CORTISOL_{veine\ surrénale}}{CORTISOL_{veine\ périphérique}}$$

Est-il latéralisé ?

→ Index de latéralisation

$$LI = \frac{\frac{ALDOSTERONE}{CORTISOL}_{veine\ surrénale\ dominante}}{\frac{ALDOSTERONE}{CORTISOL}_{veine\ surrénale\ non\ dominante}}$$

→ Index de suppression controlatérale

$$CSI = \frac{\frac{ALDOSTERONE}{CORTISOL}_{veine\ surrénale\ non\ dominante}}{\frac{ALDOSTERONE}{CORTISOL}_{veine\ périphérique}}$$

Interprétation

- Index de sélectivité
 - 1.1 → 5
- Index de latéralisation
 - 2 → 5
- +/- Utilisation de l'index de suppression controlatérale
- +/- Utilisation d'autres index de latéralisation

Interprétation des KTVS

	Brisbane Padoue	Brisbane Paris	Brisbane Turin	Padoue Paris	Padoue Turin	Paris Turin
Concordance	60%	84%	83%	67%	74%	92%
Kappa	0.44	0.74	0.74	0.53	0.64	0.88

→ 56% des KTVS classés de façon uniforme par toutes les règles diagnostiques

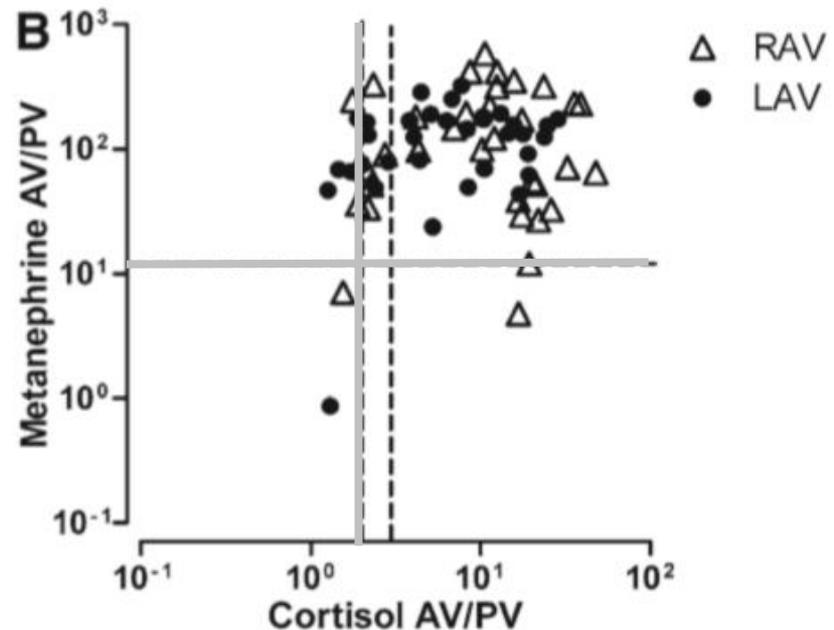
Des alternatives? Utilisation de la metanephrine

AVS Procedures	No. (%) Based on Cortisol (Cutoff 3.0)	No. (%) Based on Cortisol (Cutoff 2.0)	No. (%) Based on Metanephrine (Cutoff 12.0)
Nonstimulated			
RAV	26/34 (76)	31/34 (91)*	32/34 (94)*
LAV	24/34 (71)†	29/34 (85)†*	33/34 (97)*
Bilateral	19/34 (56)†	27/34 (79)*	31/34 (91)*

AV indicates adrenal vein; AVS, AV sampling; LAV, left adrenal vein; and RAV, right adrenal vein.

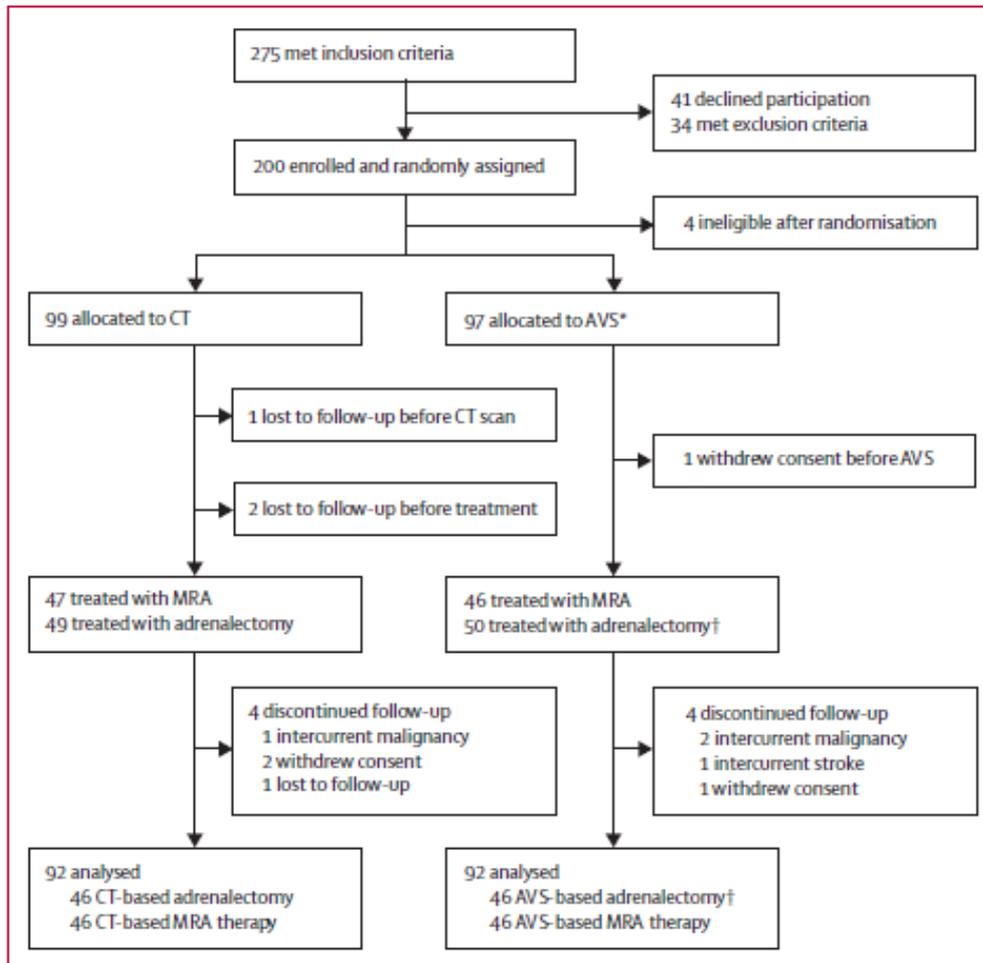
* $P < 0.05$ higher than corresponding success rates determined by a cortisol-derived cutoff of 3.0.

† $P < 0.05$ lower than corresponding success rate in cosyntropin-stimulated samplings.



□ Ratio à 12 pour la métanéphrine

Enfin une étude randomisée...



- 184 patients randomisés
- Objectif principal: nombre de médicaments pour obtenir le contrôle de la PA après un an de suivi
- Objectifs secondaires: réponse hormonale, qualité de vie, cout de la prise en charge, effets indésirables

Des résultats inattendus...

	Total cohort			Adrenalectomy			Mineralocorticoid receptor antagonist		
	CT (n=92)	AVS (n=92)	p value*	CT (n=46)	AVS (n=46)	p value*	CT (n=46)	AVS (n=46)	p value*
Defined daily dose	3.0 (1.0-5.0)	3.0 (1.1-5.9)	0.52	1.2 (0-3.0)	1.2 (0-3.0)	0.42	4.0 (2.3-6.7)	5.7 (3.4-8.7)	0.05
Number of antihypertensive drugs	2 (1-3)	2 (1-3)	0.87	1 (0-2)	1 (0-2)	0.31	2 (2-3)	3 (2-4)	0.39

These findings challenge the recommendation to do AVS in all patients with primary aldosteronism. Neither AVS nor CT should be considered as gold standard tests for identifying aldosterone-producing adenoma in all patients with primary aldosteronism.

Potassium, mmol/L	4.3 (3.9-4.6)	4.2 (4.0-4.4)	0.48
Post-SLT aldosterone			0.10
Suppressed	24 (52%)	32 (71%)	--
Indeterminate	17 (37%)	8 (18%)	--
Not suppressed	5 (11%)	5 (11%)	--
Biochemical outcome			
Persistent primary aldosteronism	9 (20%)	5 (11%)	0.25
Resolved aldosteronism	37 (80%)	41* (89%)	--

R 4.3. *Nous recommandons de ne pas faire de CVS chez les patients qui ne sont pas candidats à la chirurgie*

Niveau de preuve: +

R 4.4. *Nous suggérons de ne pas faire de CVS chez les candidats à la chirurgie <40 ans qui ont une image typique d'adénome unilatéral*

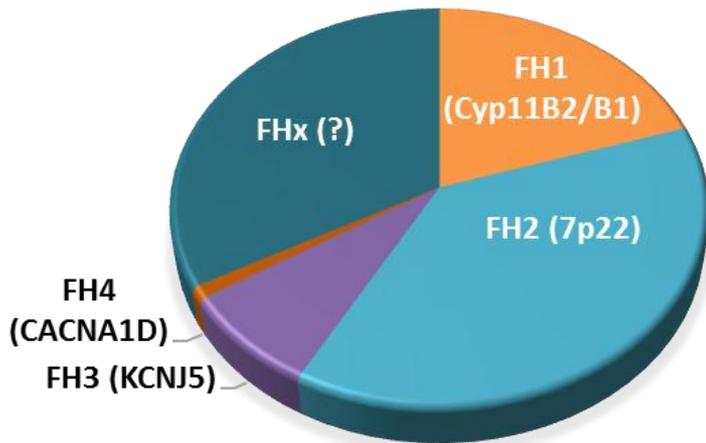
Niveau de preuve: ++

R 4.5. *Nous recommandons de faire un CVS chez les candidats à la chirurgie de plus de 40 ans quel que soit le résultat de l'imagerie en coupes*

Niveau de preuve: ++

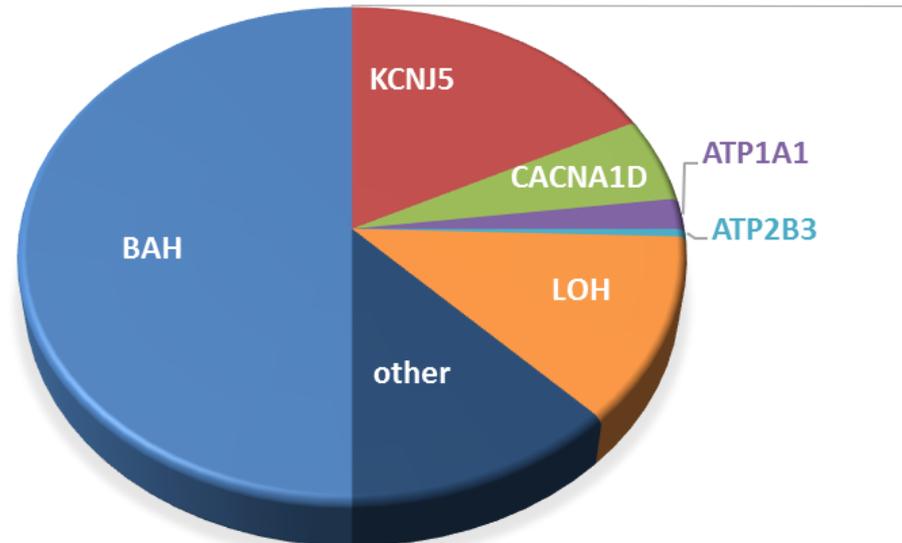
Les bases génétiques de l'HAP

**Formes familiales d'HAP
(1-10% des cas)**



Mutations constitutionnelles

**Hyperaldostéronisme sporadique
(>90% des cas)**



**Mutations somatiques dans les
adénomes de Conn**

APA

Pour décider ou non d'opérer

R 4.6. *Nous suggérons* de pratiquer un cathétérisme simultané des deux veines surrénales, sans stimulation par l'ACTH, avec un seuil de sélectivité ≥ 2 et un seuil de latéralisation ≥ 4

Niveau de preuve: ++

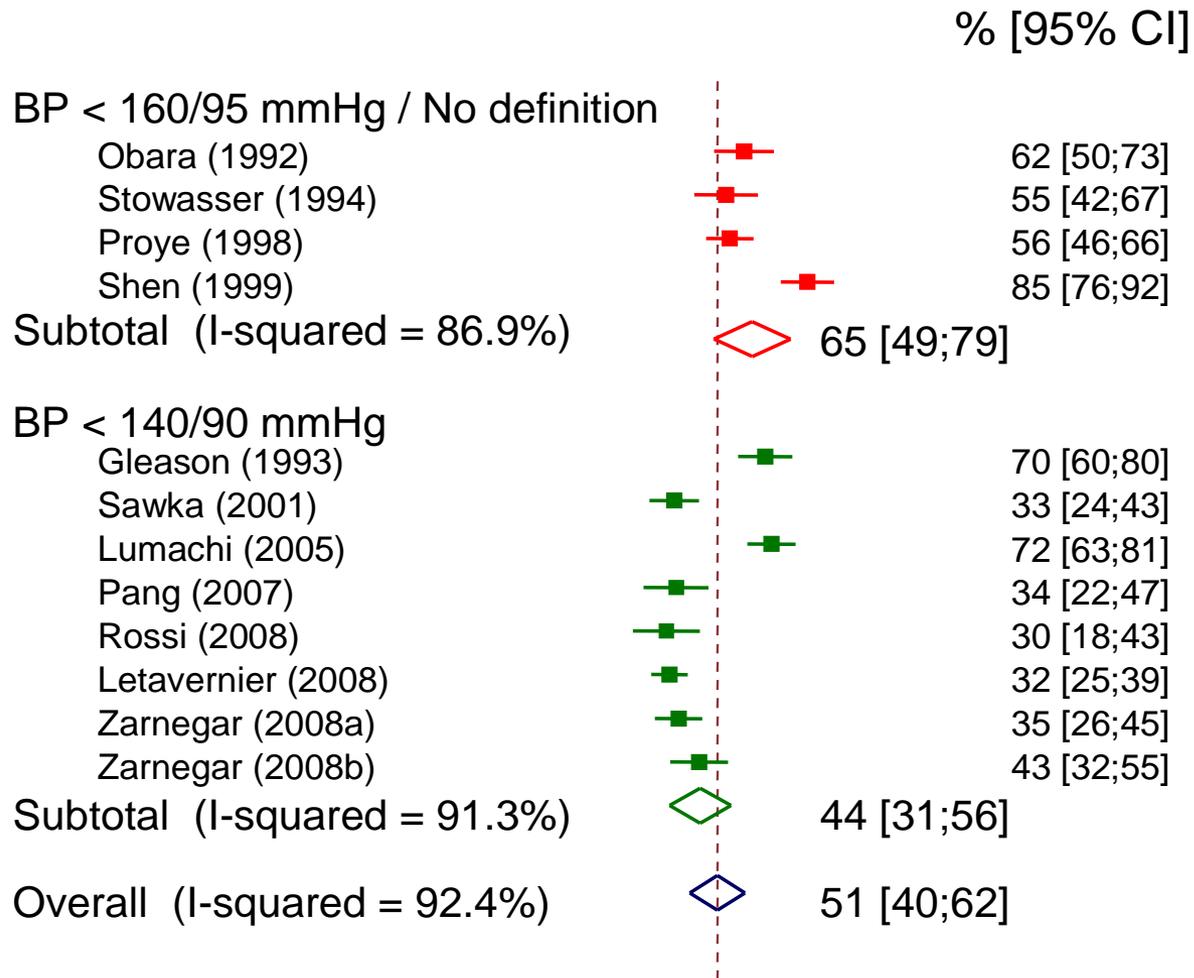
Peut-on prédire l'issue tensionnelle?

	Age	Family HTN	HTN yr	Fem. sex	tumor size	K+ urinary	aldo
Obara (63)	↓			↑			
Sawka (93)		↓					
Lumachi (98)	↓		↓				
Pang (53)	↓				↓		
Letavernier (168)						↓	↑

Pas de donnée sur les tests de freination

Obara et al, Surgery 1992;112:987. Sawka et al, Ann Intern Med 2001;135:258
Lumachi et al, Am Surg 2005;71:864 . Pang et al, ANZ J Surg 2007;77:768
Letavernier et al, J Hypertens 2008;26:1816

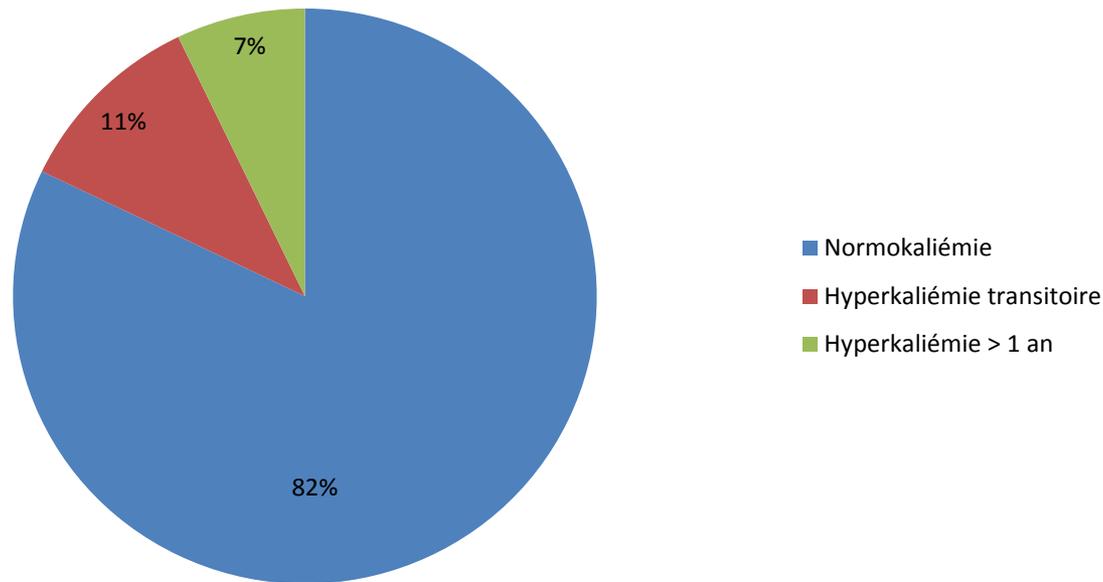
Guérison?



Intervention, morbidité à 30 jours et consommation de soins

Chirurgie laparoscopique	104
Conversions	4
Durée de l'intervention, min	90 [75; 130]
Complications à 30 jours 4 majeures: 1 pneumothorax, 1 hémothorax, 1 thrombose veineuse profonde, 1 plaie veineuse	12
Hospitalisation postopératoire, jours	5 [4;7]
Hospitalisation dans l'année, jours	6 [5; 7]

Insuffisance minéralocorticoïde post opératoire?



□ Préparation préopératoire par Spironolactone

Majoration du risque cardiovasculaire

	FA	IDM	AVC	HVG	Insuffisance cardiaque
Milliez, JACC 2005	12,1	6,5	4,2	2,9	NA
Savard, Hypertens 2013	5	2,6	NA	NA	2,9
Mulatero, Hypertens 2013	1,9	NA	2,2	10,3	NA

Effets cardiovasculaires liés à l'adostérone

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

^a Data are presented as number (percentage) unless otherwise indicated.

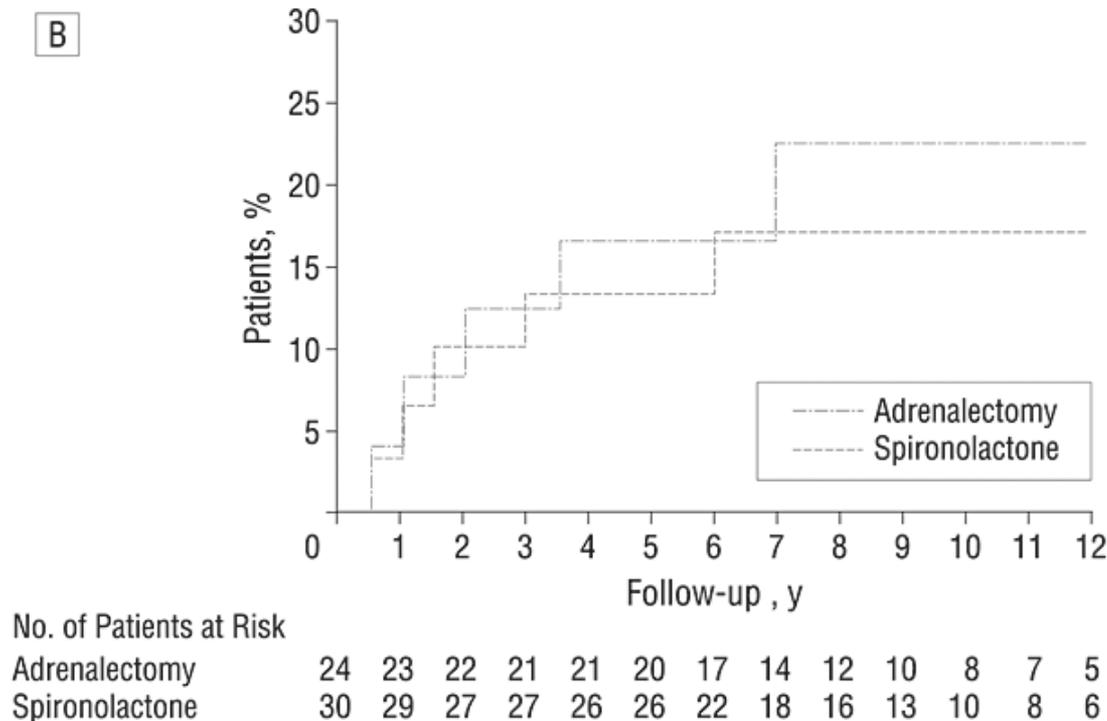
^b The prevalence of myocardial infarction or reversible ischemia (angina pectoris and silent ischemia) was higher in patients with primary aldosteronism than in patients with essential hypertension (odds ratio [OR], 2.80; 95% confidence interval [CI], 1.30-6.06; $P=.007$).

^c The prevalence of stroke or transient ischemic attack was higher in patients with primary aldosteronism than in patients with essential hypertension (OR, 4.36; 95% CI, 1.49-12.80; $P=.004$).

^d The prevalence of sustained arrhythmias was higher in patients with primary aldosteronism than in patients with essential hypertension (OR, 4.93; 95% CI, 1.89-12.91; $P<.001$).

^e The prevalence of peripheral arterial disease was not significantly different in the primary aldosteronism and essential hypertension groups ($P=.21$).

Chirurgie vs spironolactone



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 treated with adrenalectomy or aldosterone antagonists (P = .71) (B)

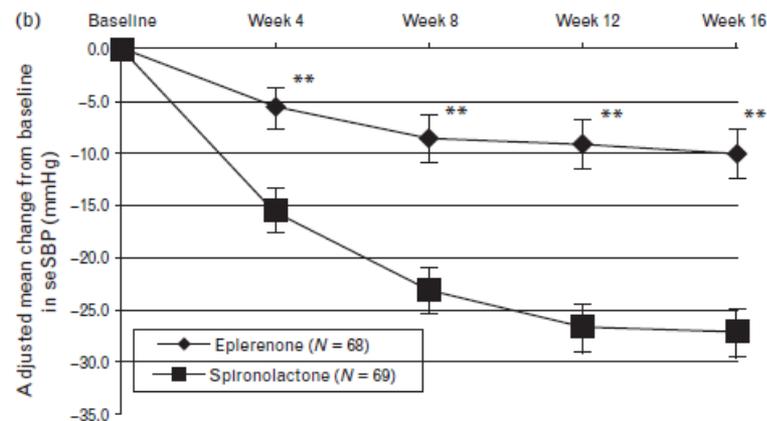
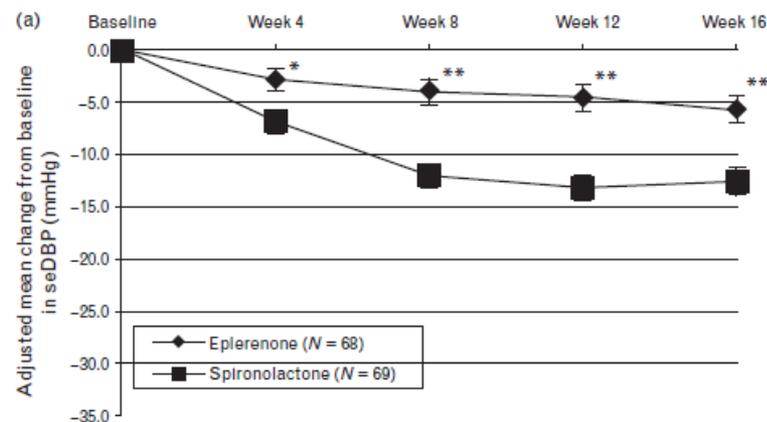
Traitement spécifique

- Spironolactone: antagoniste du récepteur minéralocorticoïde
 - Efficacité démontrée
 - Posologie 1 à 2mg/kg/j
 - Effets secondaires corrélés à la posologie
 - Indication dans l'HTA essentielle

- Eplerenone:
 - Pas d'AMM dans l'HTA
 - Efficacité moindre que celle de la spironolactone
 - Plus spécifique du récepteur minéralocorticoïde

Spironolactone versus placebo

- Etude randomisée en double aveugle
- 140 patients sur 16 semaines
 - Spironolactone 75-225
 - Eplerenone 100-300 mg



Traitement médicamenteux

□ Kaliémie

- Pas de KCl au long cours
- Traitement spécifiques
- Traitement non spécifique amiloride

□ Pression Artérielle

- Déplétion sodée
- Traitement spécifique

□ Hyperaldostéronisme

- Spironolactone
- Eplerenone

Recherche d'une
HTA secondaire
sans point d'appel

Cause endocrine

Cortisolurie des 24h
Freinage minute

Aldostérone/rénine x2
Aldostéronurie des 24h

Métanéphrines totales
urinaires ou
plasmatiques

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

Tumeurs chromaffines: définitions

- ❑ Phéochromocytome (Pheo): tumeur paraganglionnaire surrénale, sécrétant des catécholamines
- ❑ Paragangliome (PGL): tumeur paraganglionnaire extra-surrénale, sécrétante ou non
- ❑ Pheo et PGL peuvent être associés à des tumeurs de la tête et du cou (TTC), généralement non sécrétantes
- ❑ >20% de ces tumeurs sont familiales^{1,2} et se prêtent à un dépistage présymptomatique
- ❑ Environ 10% des Pheo/PGL sont malins d'emblée et 10% récidivent, souvent sur le mode malin³

¹Neumann et al., N Engl J Med 2002;346:1459

²Gimenez-Roqueplo et al., Cancer Res 2003;63:5615

³Plouin et al., Hypertension 1997;29:1133

Chez qui rechercher un phéo?

- ❑ HTA labile
- ❑ HTA résistante
- ❑ HTA + symptomatologie catécholaminergique
- ❑ HTA + diabète avec BMI <25, chez des sujets de moins de 50 ans (odds ratio 19) (*La Bastide Alonore JHypertens 2003*)
- ❑ Histoire familiale ou personnelle de maladie génétique
- ❑ Symptomatologie catécholaminergique
- ❑ Incidentalome surrénalien

Signes cliniques

Symptomatologie	Fréquence
– HTA	50-60 %
– HTA paroxystique	30 %
– Hypotension orthostatique	10-50 %
– Hyperglycémie	40 %
– Céphalées	60-90 %
– Sueurs	55-75 %
– Palpitations	50-70 %
– Pâleur	40-45 %
– Perte de poids	20-40 %

HTA paroxystique ou résistante,
incidentalome, histoire familiale

non

Métanéphrines
(MN) ↑

oui

Imagerie anatomique: CT, IRM
et fonctionnelle:
Génotypage ciblé

Prépa. opératoire

Opération

MN ↑
Post-op.

oui

Scinti spécifique
ou TEP ^{18}F -FDG

non

Suivi indéfini:
clinique et MN

Récidive?

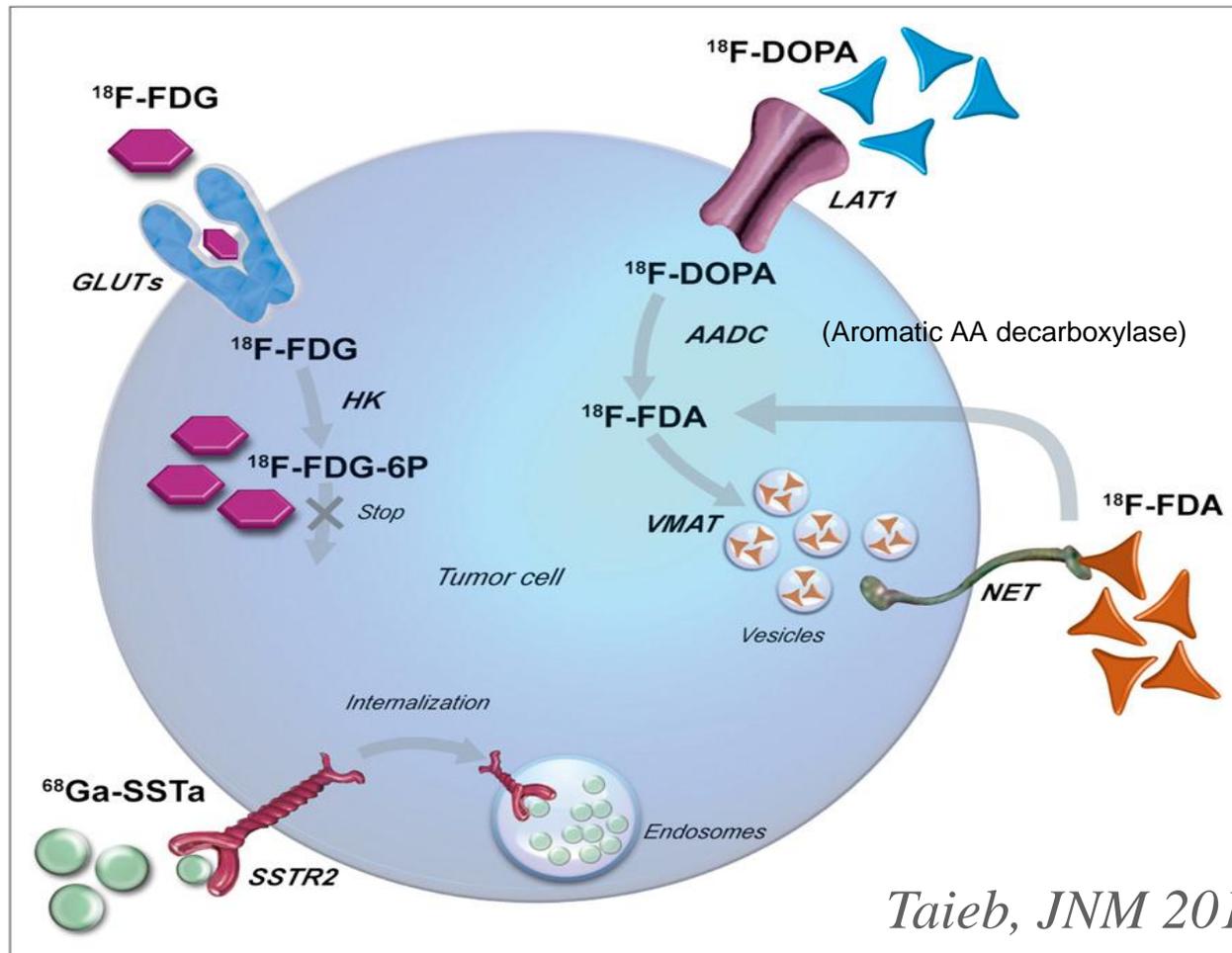
Médicaments interférents

	Plasma		Urine	
	NMN	MN	NMN	MN
Acetaminophen ^a	++	–	++	–
Labetalol ^a	–	–	++	++
Sotalol ^a	–	–	++	++
α-Methyldopa ^a	++	–	++	–
Tricyclic antidepressants ^b	++	–	++	–
Buspirone ^a	–	++	–	++
Phenoxybenzamine ^b	++	–	++	–
MAO-inhibitors ^b	++	++	++	++
Sympathomimetics ^b	+	+	+	+
Cocaine ^b	++	+	++	+
Sulphasalazine ^a	++	–	++	–
Levodopa ^c	+	+	++	+

Un scanner typique



Traceurs TEP des TNE



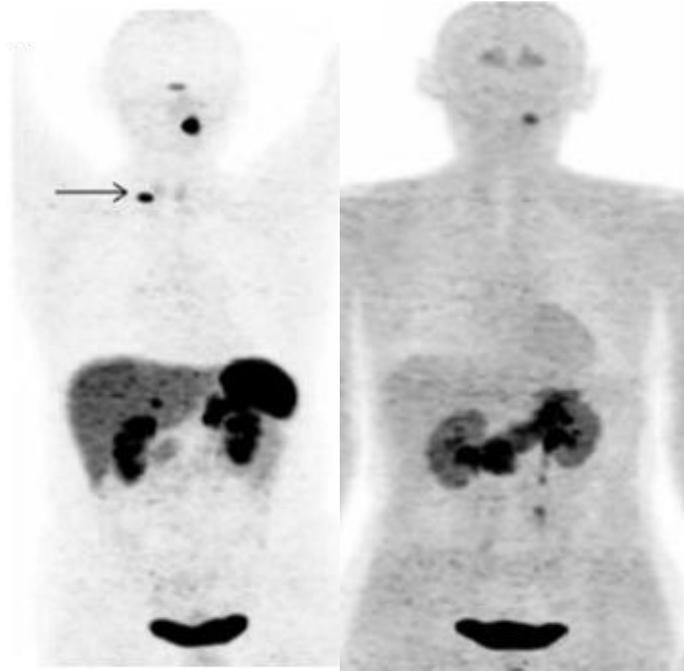
Taieb, JNM 2012

PH/PGL : ^{68}Ga -DOTATOC

- Rétrospectif, 20 patients
- 3 métastatiques
- Pas de génétique
- 19 PGL H&N

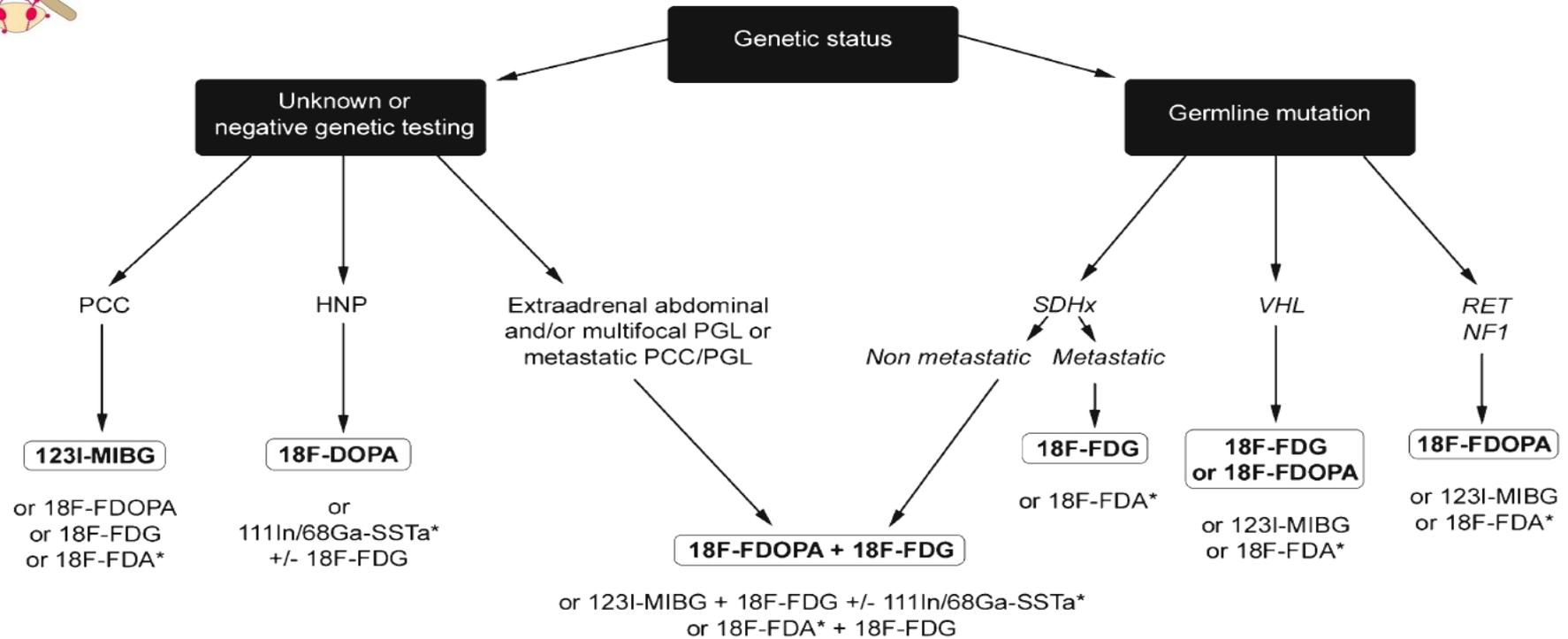
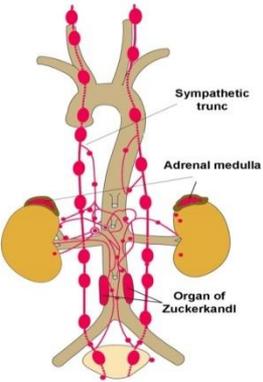
Type of lesion	Modality	No. of positive lesions	No. of positive lesions on CT	Detection rate of modality (%)
Nonmetastatic PGL	^{68}Ga -DOTA-TOC	20	18	100
	^{18}F -DOPA	18	18	100
Metastatic PGL	^{68}Ga -DOTA-TOC	25	25	100
	^{18}F -DOPA	14	25	56.0
All	^{68}Ga -DOTA-TOC	45	43	100
	^{18}F -DOPA	32	43	71.1

Location	CT	^{68}Ga -DOTA-TOC	^{18}F -DOPA
Head and neck	27	29	26
Chest	0	0	0
Abdomen	6	6	4
Bone	10	10	2
Total	43	45	32

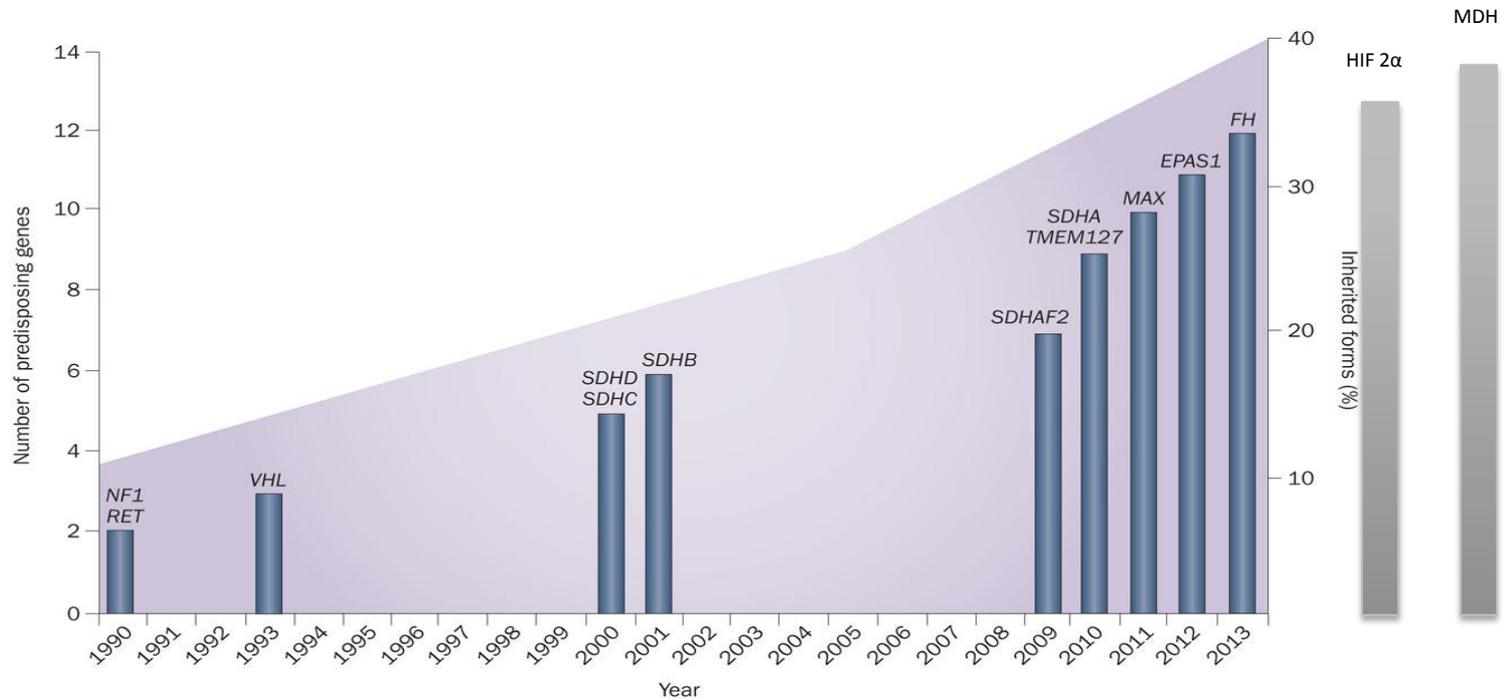


GUIDELINES

EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma

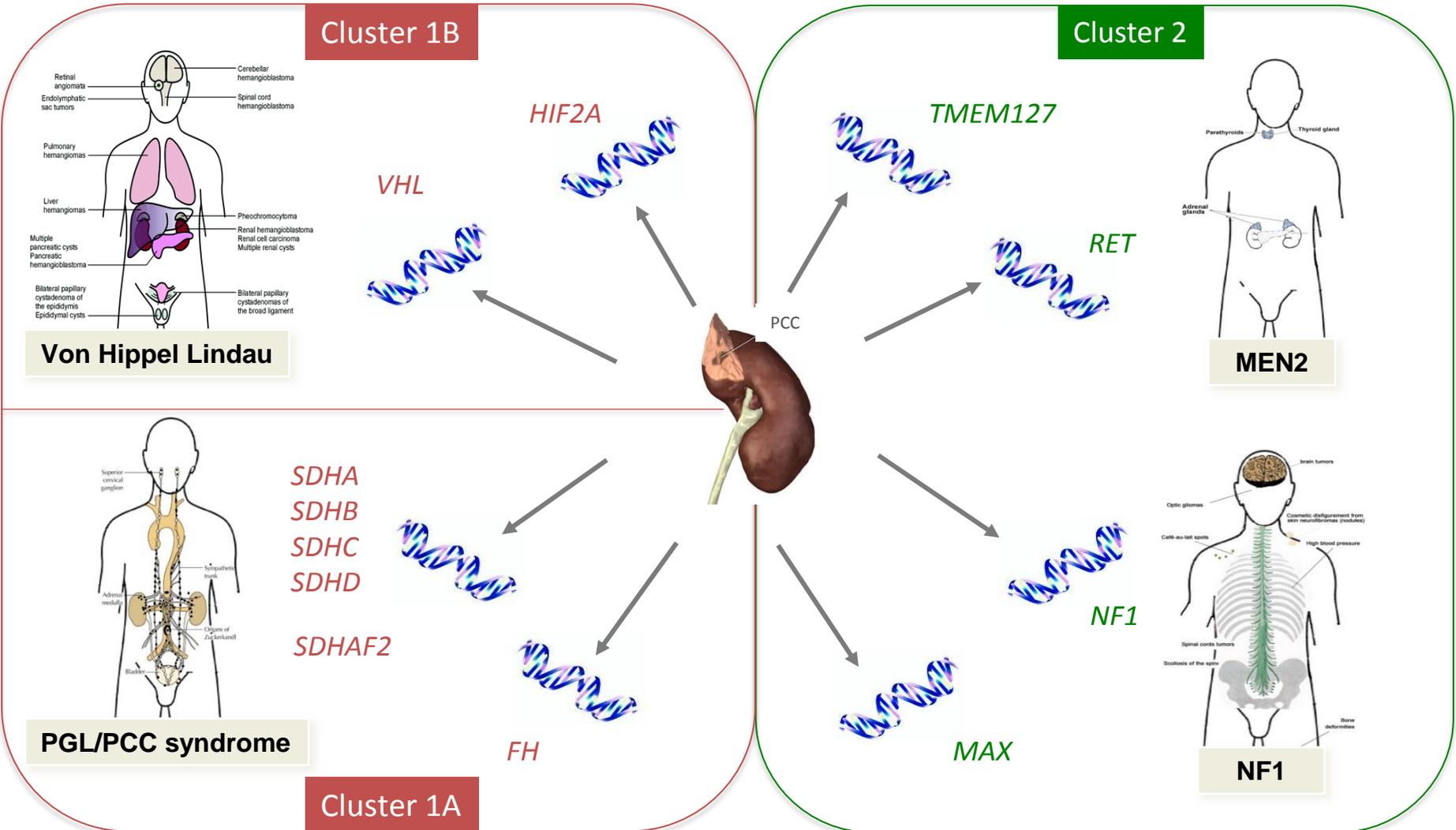


Génétique: 40% de formes familiales



Favier, J. *et al.* (2014) Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine
Nat. Rev. Endocrinol. doi:10.1038/nrendo.2014.188

La signature transcriptomique des PGL/PCC héréditaires

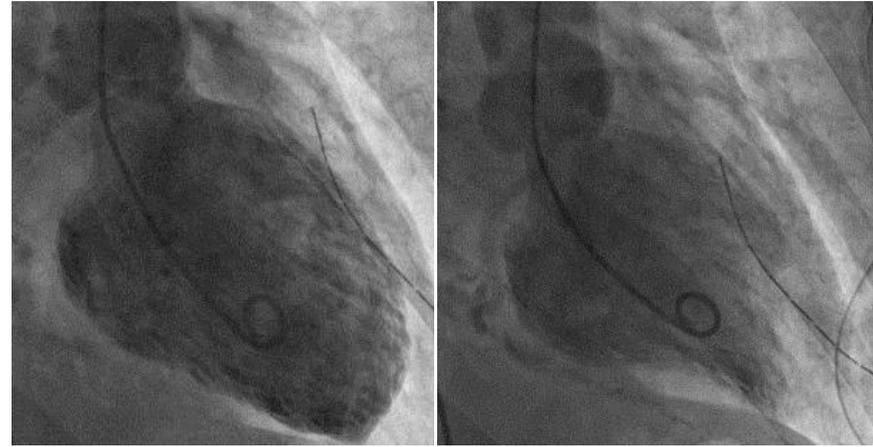


Prise en charge thérapeutique

□ Complications:

- Cardiopathie adrénérgique
- Troubles du rythme
- OAP
- Décès
- Contre-indications:

Neuroleptiques, B bloquants



□ Prise en charge : TRAITEMENT CHIRURGICAL par une équipe spécialisée (chirurgicale et anesthésique)

□ Préopératoire:

- Alprazosine avec augmentation progressive de la posologie
- B bloquants en seconde ligne

Drugs that could induce acute pheo complication

Action	Mecanism	Drug	Indications
Métabolisme intermédiaire des catécholamines	Histaminolibération	Curares	Anesthésie
		Opiacés	Analgésie
	Blocage de la déamination	Inhibiteurs des monoamines oxydases	Antidépresseurs
Activation du système sympathique	Blocage de la recapture de noradrénaline et de la sérotonine	Antidépresseurs tricycliques (Imipramine, Amitriptyline)	Antidépresseurs, douleurs neurogènes
		IRS (Paroxétine, Fluoxétine)	Antidépresseurs
	Stimulation de la voie dopaminergique	Levodopa α-methyldopa	Maladie de Parkinson
Démasquage effet α	Blocage de la voie β -adrénergique	β-bloquants	HTA, tachycardie, migraine
	Antagonistes dopaminergiques D2	Metoclopramide Droperidol	Nausées, vomissements Etat d'agitation aigu
	Blocage du système parasympathique : agent vagolytique	Atropine	Bradycardie Dilatation pupillaire

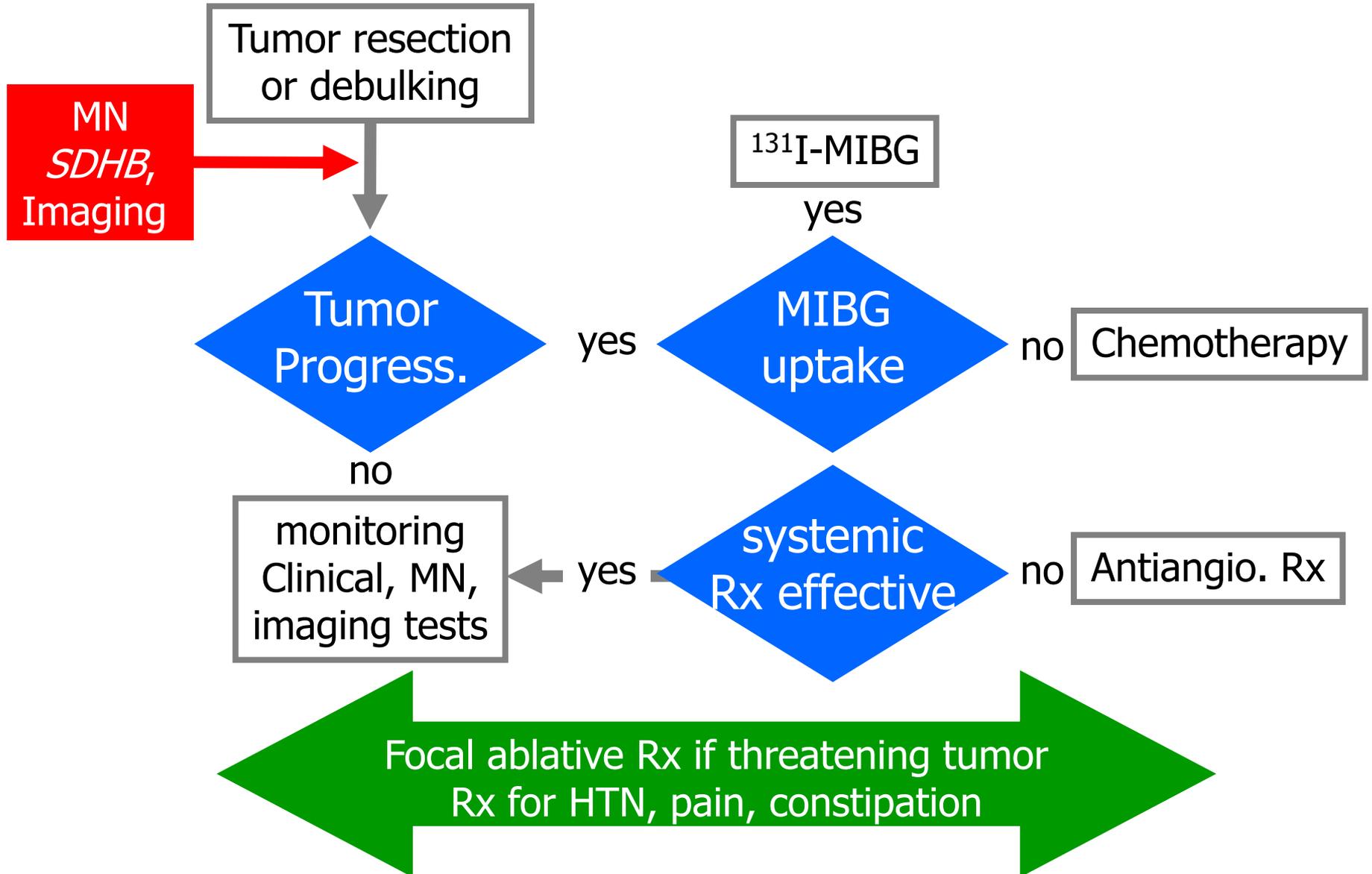
Postoperative follow-up: rationale

Total number		
with malignant primary tumor	83	5.6%
No. with follow-up (2-15 years)		
with malignant recurrence	112	11.3%
with new tumor	44	4.4%
with any tumoral event	156	15.7%
Malignant at any time	195	>13.1%

Results

Group / Subgroup	Risk of new event (5 years)	Needed to screen
Overall	10% [95% CI: 8, 14]	10 [95% CI: 7, 13]
Tumour location		
Phaeochromocytoma	8% [95% CI: 6, 11]	12 [95% CI: 9, 18]
Thoraco-abdomino-pelvic paraganglioma	18% [95% CI: 11, 31]	5 [95% CI: 3, 9]
Head and neck paraganglioma	25% [95% CI: 11, 57]	4 [95% CI: 2, 9]
Age at surgery		
≥ 20 years old at surgery	9% [95% CI: 7, 12]	11 [95% CI: 8, 15]
< 20 years old at surgery	27% [95% CI: 15, 51]	4 [95% CI: 2, 7]
Phenotypic and genetic status		
Non-syndromic/genetic disease	7% [95% CI: 5, 11]	13 [95% CI: 9, 21]
Syndromic/genetic disease	17% [95% CI: 12, 24]	6 [95% CI: 4, 9]
Tumour size		
Tumour < 150 mm	10% [95% CI: 7, 14]	10 [95% CI: 7, 14]
Tumour ≥ 150 mm	26% [95% CI: 6, 100]	4 [95% CI: 1, 15]

Management following diagnosis of metastasis



Présentation clinique du syndrome de Cushing chez l'adulte

Symptômes/signes	Fréquence (%)
Obésité ou prise de poids	80
Fragilité cutanée	80
Visage lunaire	75
Hypertension	75
Vergetures pourpres	65
Hirsutisme	65
Intolérance au glucose	55
Impotence	55
Dysménorrhée	60
Amyotrophie	50
Obésité tronculaire	50
Acné	45
Hématomes	45
Troubles psychiques	45
Ostéoporose	40



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,
 - Dectancyl 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 nmol/l

Recherche d'une
HTA secondaire
sans point d'appel

Cause endocrine

Cortisolurie des 24h
Freinage minute

Aldostérone/rénine x2
Aldostéronurie des 24h

Métanéphrines totales
urinaires ou
plasmatiques

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

Conclusions

- ❑ Les métanéphrines sont le meilleur marqueur diagnostique de Pheo et de PGL sécrétant
- ❑ Un Pheo/PGL sur 3 ou 4 est familial; les atteintes multisite ou récidivantes sont alors fréquentes
- ❑ Tout patient opéré doit être suivi indéfiniment du fait du risque de récurrence
- ❑ Les PH/PGL malins doivent être référés à des centres spécialisés