

Hypertension : Quand doit-on rechercher une cause sous-jacente

Sébastien Savard, MD MSc FRCPC
Néphrologue

13^e Congrès Annuel
Société des sciences vasculaires du Québec (SSVQ)
22 novembre 2013



Conflits d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt à déclarer

Objectifs

Au terme de cette présentation, le participant devrait être en mesure de :

1. Cibler les indications d'effectuer une recherche d'HTA secondaire ;
2. Prescrire le bilan approprié ;
3. Réaliser les limites et pièges potentiels des tests effectués.

Plan

- Avant-propos - L'hypertension artérielle secondaire :
 - Définition et prévalence
 - Pourquoi la rechercher ?
- Quand faut-il la rechercher ?
- Quel bilan faut-il prescrire ?
- Quelles sont les limites des tests effectués ?

Plan

- Avant-propos - L'hypertension artérielle secondaire :
 - Définition et prévalence
 - Pourquoi la rechercher ?
- Quand faut-il la rechercher ?
- Quel bilan faut-il prescrire ?
- Quelles sont les limites des tests effectués ?

Avant-propos

- L'hypertension secondaire réfère à une élévation de la pression artérielle pour laquelle une cause est identifiable

Avant-propos

Maladie endocrine

- **Hyperaldostéronisme primaire** (4%)
- **Phéochromocytome / PGL** (0,05%-0,1%)
- **Hypercorticisme** (0,1%-0,6%)
- Réninome
- Hypo / Hyperthyroïdie
- Tumeur aldostérone ectopique
- Acromégalie

Maladie réno-parenchymateuse

- **Maladie rénale chronique** (2%-5%)
- Infarctus rénal

Maladie monogénique

- Glucocorticoid remediable aldosteronism (AD)
- Liddle (AD)
- Gordon (AD)
- Excès apparent minéralocorticoïde (AR)
- Hyperplasie congénitale des surrénales (AR)

Sténose artérielle rénale

- **Athéromatose** (1-5%)
- **Dysplasie fibromusculaire** (0,1-0,4%)
- Takayasu, polyartérite noueuse, Kawasaki
- Maladies syndromiques rares : NF1, sclérose tubéreuse, pseudoxanthome élastique, Marfan, Ehlers-Danlos, Williams

Causes médicamenteuses et iatrogènes

- AINS, corticostéroïdes
- Contraceptifs oraux
- Vasoconstricteurs nasaux
- Inhibiteurs de la calcineurine
- EPO, Anti-angiogéniques
- Licorice
- Cocaïne, amphétamines, PCP

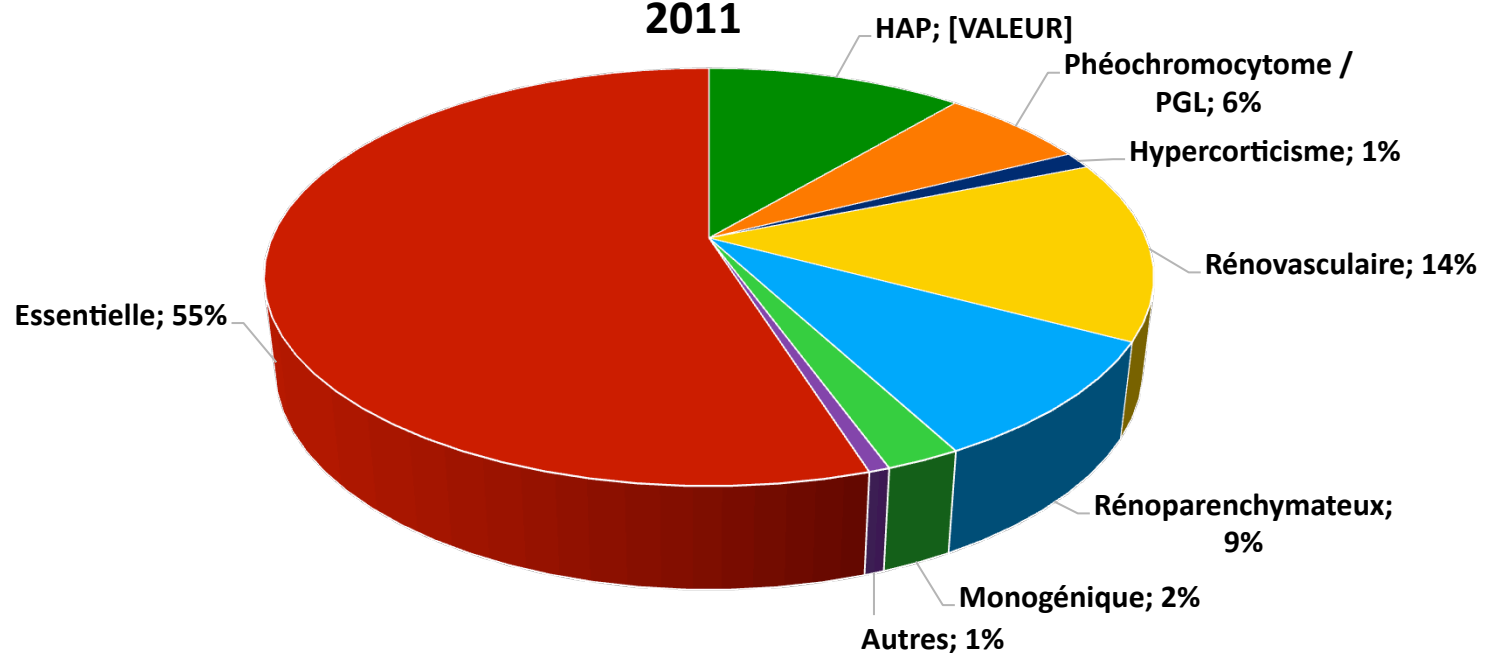
Autres

- Coarctation de l'aorte
- Hypercalcémie

Avant-propos

- L'HTA secondaire est retrouvée chez ~10% des patients hypertendus
 - Prévalence nettement plus élevée dans les centres de référence

Étiologie de l'HTA chez 1088 patients hospitalisés à HEGP en 2011



Pourquoi la rechercher ?

- L'HTA est potentiellement curable
 - Sténose dysplasique de l'artère rénale
 - Hyperaldostéronisme primaire (adénome)
 - Phéochromocytome / PGL
- La maladie sous-jacente doit être traitée
 - Phéochromocytome / PGL (potentiellement mortel...)
 - Coarctation de l'aorte
 - Cushing
- Il existe un traitement / une surveillance spécifique
 - Hyperaldostéronisme primaire (hyperplasie)
 - Sténose athéromateuse
 - Néphropathie chronique

Plan

- Avant-propos - L'hypertension artérielle secondaire :
 - Définition et prévalence
 - Pourquoi la rechercher ?
- **Quand faut-il la rechercher ?**
- Quel bilan faut-il prescrire ?
- Quelles sont les limites des tests effectués ?

Quand faut-il la rechercher ?

NICE guidelines 2011. National Clinical Guideline Centre
Hypertension: The clinical management of primary hypertension in adults. August 2011

8.4 Secondary Hypertension

[...] We retrieved **no useful diagnostic studies** which might establish primary care screening characteristics for secondary causes of hypertension as a basis for referral: current advice is simply to **be aware of signs and symptoms and refer on the basis of a high index of suspicion** and where the findings are likely to necessitate specialist management.

Quand faut-il la rechercher ?

2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension

Mancia G. et al. J Hypertens 2013;13:1281-1357

3.8 Searching for secondary forms of hypertension

[...] as a wise precaution, **all patients** should undergo simple screening for secondary forms of hypertension. This screening can be **based on clinical history, physical examination and routine laboratory investigations.**

Furthermore, a secondary form of hypertension **can be indicated by** a severe elevation in BP, sudden onset or worsening of hypertension, poor BP response to drug therapy and OD disproportionate to the duration of hypertension.

Quand faut-il la rechercher ?

	NICE 2011	SQHA 2012	PECH 2013	ESH 2013
HTA et éléments d'orientation	√	√	√	√
HTA résistante	√	√	√	√
HTA et masse surrénalienne	√	√	√	√
HTA du sujet jeune	<40 ans	<18 ans	<30 ans	√
HTA sévère au diagnostic	>180/110	>180/110		√
Aggravation soudaine d'une HTA	√		√	√
<i>Survenue tardive d'une HTA</i>	>60 ans		>55 ans	
Atteinte organe disproportionnée				√

Quand faut-il la rechercher ?

	NICE 2011	SQHA 2012	PECH 2013	ESH 2013
HTA et éléments d'orientation	√	√	√	√
HTA résistante	√	√	√	√
HTA et masse surrénalienne	√	√	√	√
HTA du sujet jeune	<40 ans	<18 ans	<30 ans	√
HTA sévère au diagnostic	>180/110	>180/110		√
Aggravation soudaine d'une HTA	√		√	√
<i>Survenue tardive d'une HTA</i>	>60 ans		>55 ans	
Atteinte organe disproportionnée				√

Éléments cliniques suggestifs

Pathologie	Symptômes	Signes
HAP	Crampe/faiblesse musculaire, palpitations, AVC précoce (<40 ans)	Hypokaliémie, alcalose métabolique, légère hypernatrémie, masse surrénalienne

Young WF. *N Engl J Med* 2007; 356:601-610

Plouin, P.-F., Bax, L. *Nat. Rev. Nephrol.* 2010; 6: 151–159

Diagnosis and treatment of renal artery stenosis

Nat. Rev. Nephrol. 6, 151–159 (2010)

Pierre-François Plouin and Liesbeth Bax

Patient characteristics	Prevalence of RAS	Outcome of revascularization
Onset of severe hypertension at >55 years of age	NA	NA
Accelerated, malignant or treatment-resistant hypertension	10–20% ⁴	Such patients were generally excluded from randomized trials of revascularization
Worsening renal function after administration of an ACE inhibitor	41 of 57 (72%) patients with an increase >20% in creatinine level had bilateral severe RAS ⁷ (in a single study)	NA
Unexplained atrophic kidney or a difference in size of >15 mm between kidneys	NA	A kidney size ≤ 7 cm predicts a poor outcome ²
Sudden, unexplained pulmonary edema	40% or more (in small series) ⁴	NA
Unexplained renal dysfunction, including patients starting renal replacement therapy	30–50% (in small series) ⁴	A glomerular filtration rate <30 ml/min predicts a poor outcome ²
Multivessel coronary artery disease, refractory angina or peripheral arterial disease	20–45% ⁴	NA

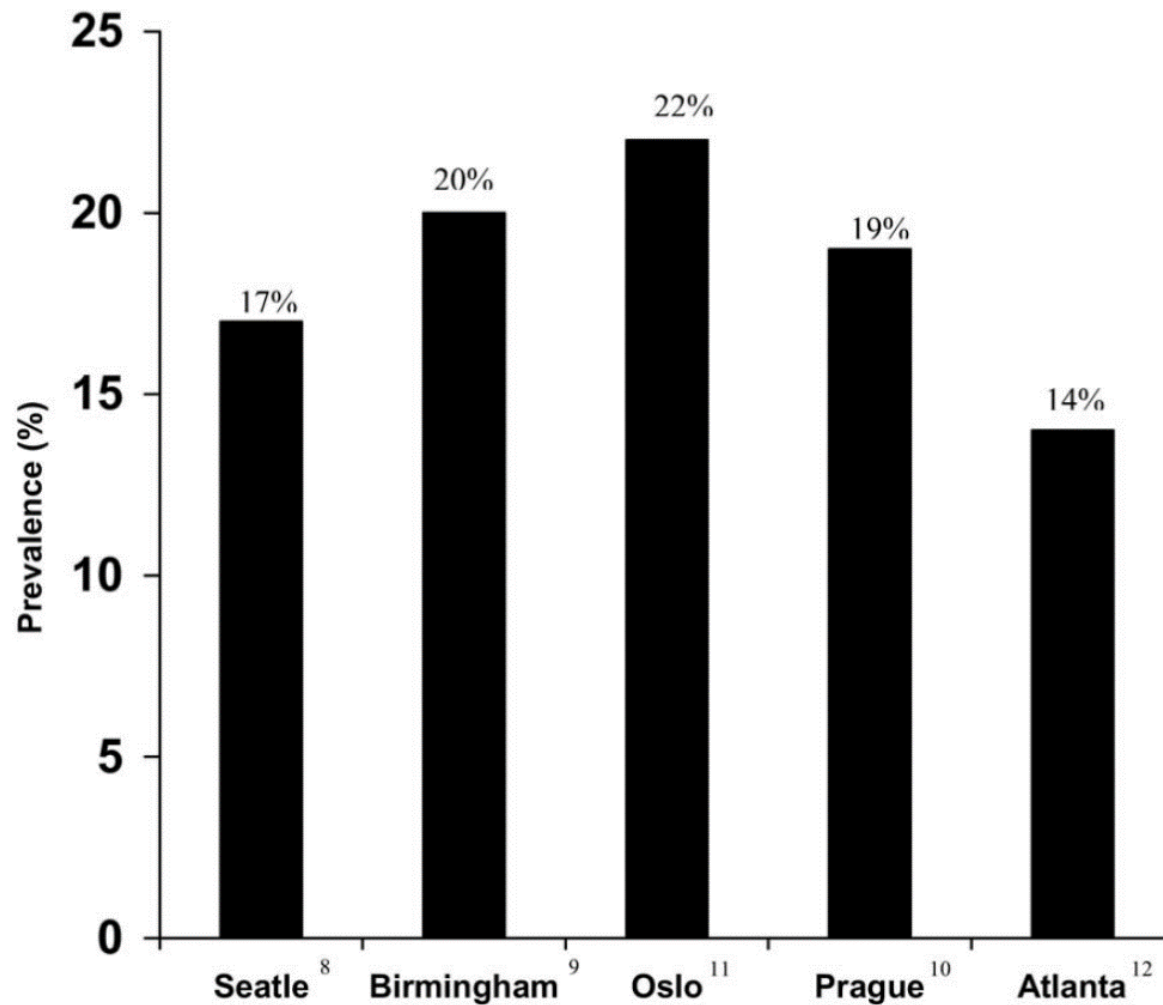
Quand faut-il la rechercher ?

	NICE 2011	SQHA 2012	PECH 2013	ESH 2013
HTA et éléments d'orientation	√	√	√	√
HTA résistante	√	√	√	√
HTA et masse surrénalienne	√	√	√	√
HTA du sujet jeune	<40 ans	<18 ans	<30 ans	√
HTA sévère au diagnostic	>180/110	>180/110		√
Aggravation soudaine d'une HTA	√		√	√
<i>Survenue tardive d'une HTA</i>	>60 ans		>55 ans	
Atteinte organe disproportionnée				√

Aldosterone and cardiovascular disease

Gaddam K.K, et al. Curr Probl Cardiol 2009; 34:51-84.

Prevalence of Primary Aldosteronism in Subjects with Resistant Hypertension



Quand faut-il la rechercher ?

	NICE 2011	SQHA 2012	PECH 2013	ESH 2013
HTA et éléments d'orientation	√	√	√	√
HTA résistante	√	√	√	√
HTA et masse surrénalienne	√	√	√	√
HTA du sujet jeune	<40 ans	<18 ans	<30 ans	√
HTA sévère au diagnostic	>180/110	>180/110		√
Aggravation soudaine d'une HTA	√		√	√
<i>Survenue tardive d'une HTA</i>	>60 ans		>55 ans	
Atteinte organe disproportionnée				√

Quand faut-il la rechercher ?

	NICE 2011	SQHA 2012	PECH 2013	ESH 2013
HTA et éléments d'orientation	√	√	√	√
HTA résistante	√	√	√	√
HTA et masse surrénalienne	√	√	√	√
HTA du sujet jeune	<40 ans	<18 ans	<30 ans	√
HTA sévère au diagnostic	>180/110	>180/110		√
Aggravation soudaine d'une HTA	√		√	√
<i>Survenue tardive d'une HTA</i>	>60 ans		>55 ans	
Atteinte organe disproportionnée				√

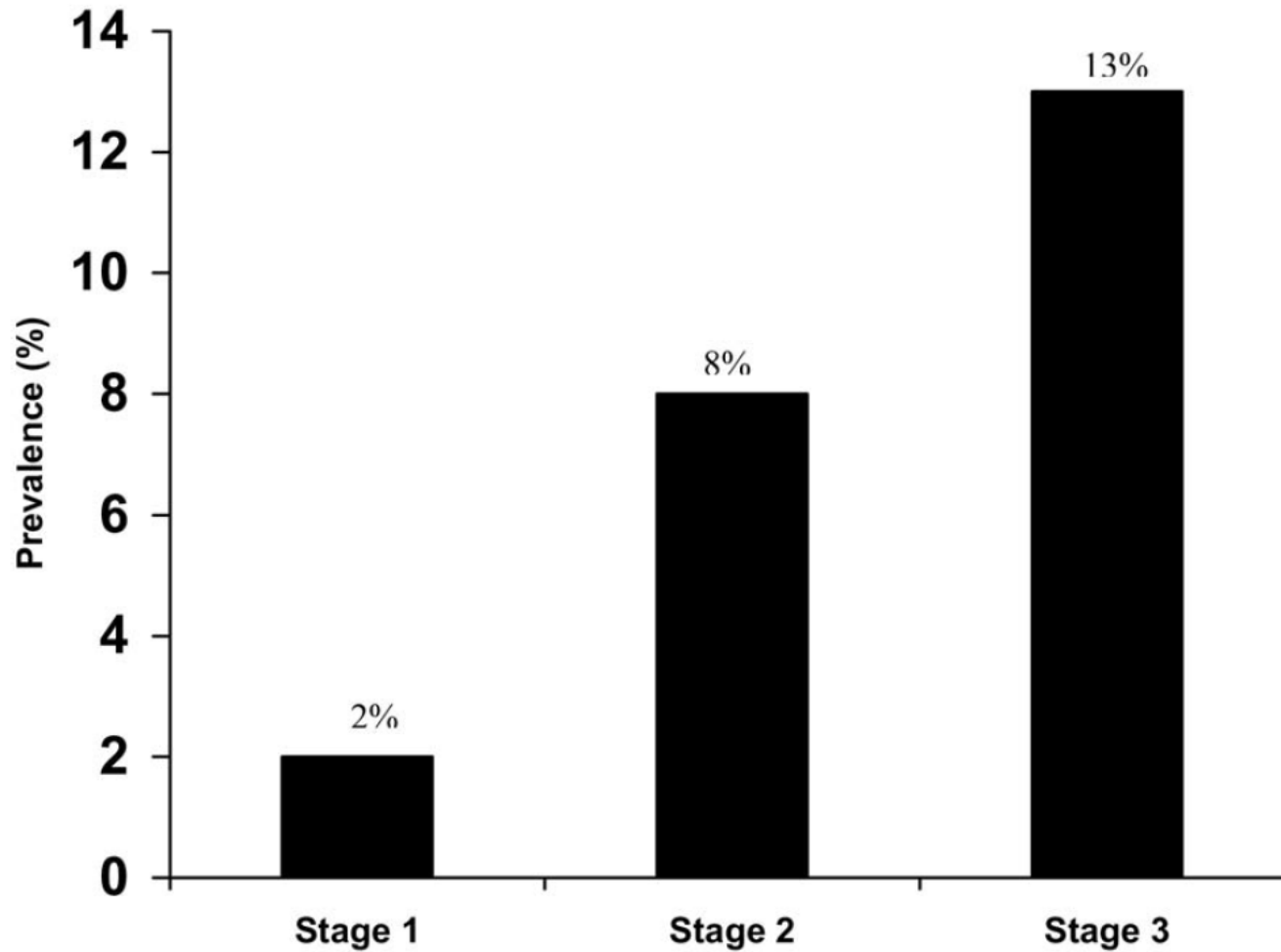
Quand faut-il la rechercher ?

	NICE 2011	SQHA 2012	PECH 2013	ESH 2013
HTA et éléments d'orientation	√	√	√	√
HTA résistante	√	√	√	√
HTA et masse surrénalienne	√	√	√	√
HTA du sujet jeune	<40 ans	<18 ans	<30 ans	√
HTA sévère au diagnostic	>180/110	>180/110		√
Aggravation soudaine d'une HTA	√		√	√
<i>Survenue tardive d'une HTA</i>	>60 ans		>55 ans	
Atteinte organe disproportionnée				√

Aldosterone and cardiovascular disease

Gaddam K.K, et al. Curr Probl Cardiol 2009; 34:51-84.

Prevalence of Primary Aldosteronism According To Hypertension Severity



Quand faut-il la rechercher ?

	NICE 2011	SQHA 2012	PECH 2013	ESH 2013
HTA et éléments d'orientation	√	√	√	√
HTA résistante	√	√	√	√
HTA et masse surrénalienne	√	√	√	√
HTA du sujet jeune	<40 ans	<18 ans	<30 ans	√
HTA sévère au diagnostic	>180/110	>180/110		√
Aggravation soudaine d'une HTA	√		√	√
Survenue tardive d'une HTA	>60 ans		>55 ans	
Atteinte organe disproportionnée				√

Quand faut-il la rechercher ?

	NICE 2011	SQHA 2012	PECH 2013	ESH 2013
HTA et éléments d'orientation	√	√	√	√
HTA résistante	√	√	√	√
HTA et masse surrénalienne	√	√	√	√
HTA du sujet jeune	<40 ans	<18 ans	<30 ans	√
HTA sévère au diagnostic	>180/110	>180/110		√
Aggravation soudaine d'une HTA	√		√	√
<i>Survenue tardive d'une HTA</i>	>60 ans		>55 ans	
Atteinte organe disproportionnée				√

Original Article

Cardiovascular Complications Associated With Primary Aldosteronism A Controlled Cross-Sectional Study

Sébastien Savard, Laurence Amar, Pierre-François Plouin, Olivier Steichen

(Hypertension. 2013;62:00-00.)

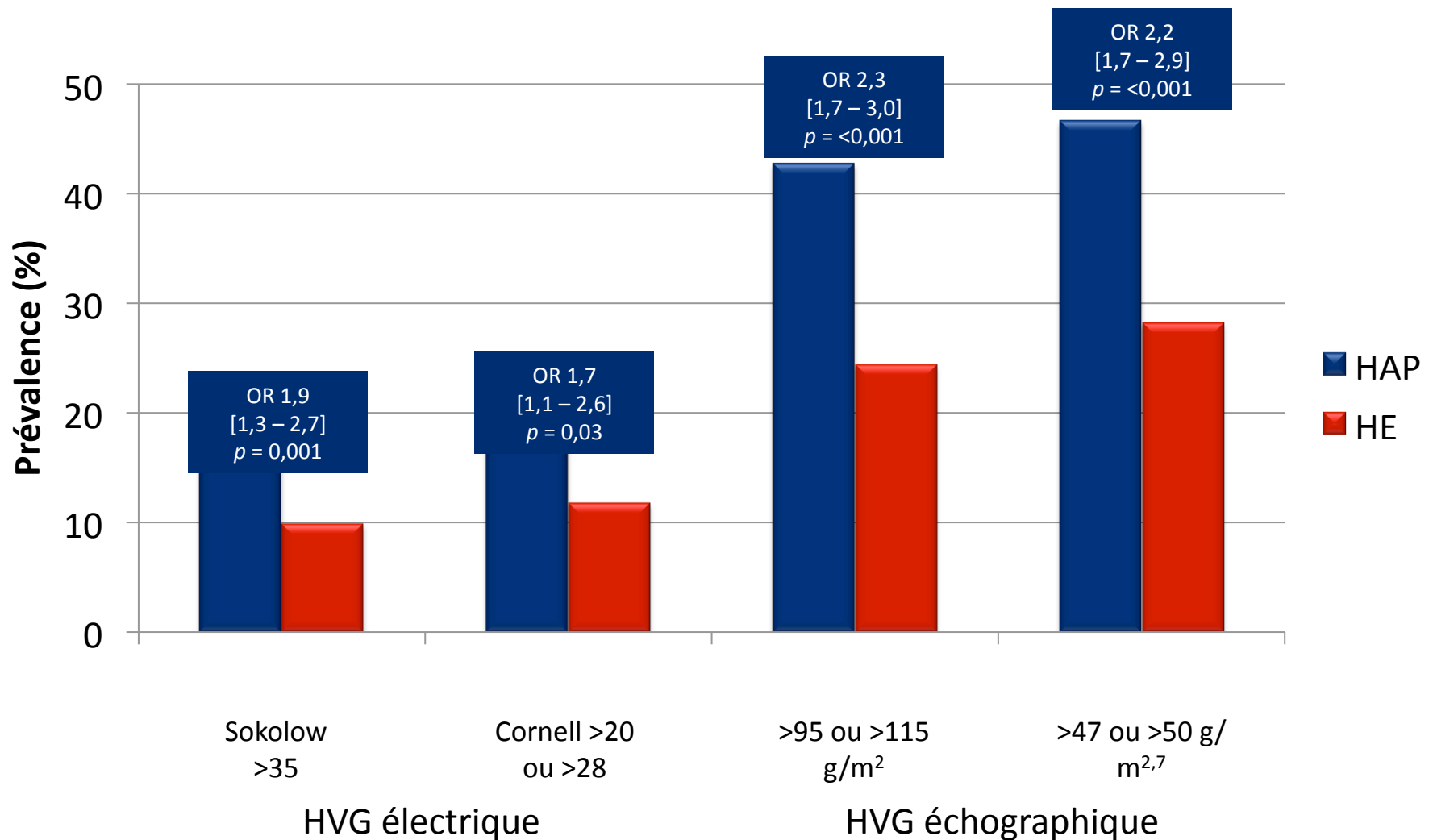
459 patients avec diagnostic d'HAP et 1290 contrôles avec HTA essentielle appariés pour le sexe, l'âge et la PA systolique

Comparaison de la prévalence d'HVG et de complication cardiovasculaire au moment du bilan d'HTA.

Cardiovascular Complications Associated With Primary Aldosteronism

A Controlled Cross-Sectional Study

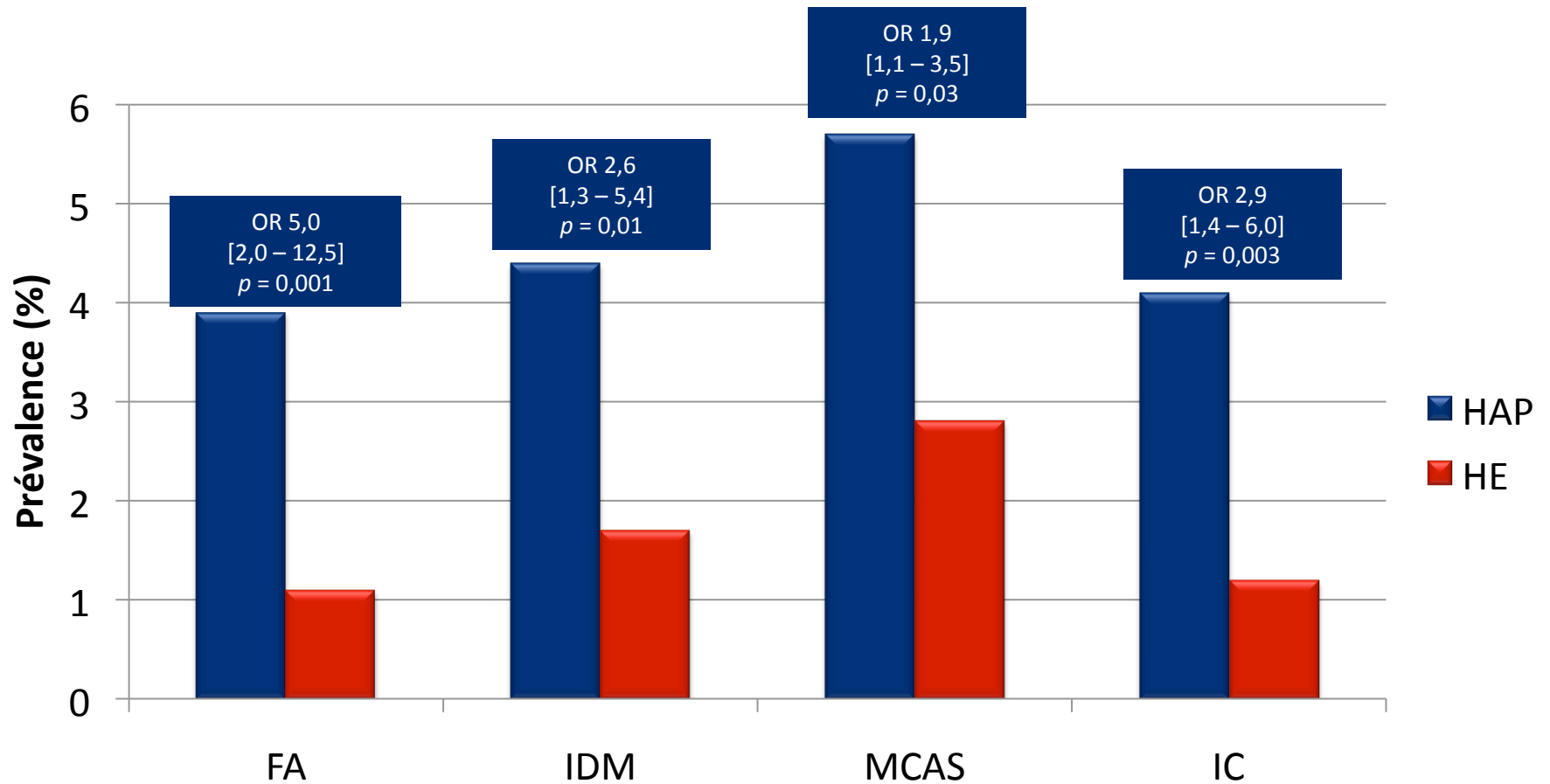
Sébastien Savard, Laurence Amar, Pierre-François Plouin, Olivier Steichen



Cardiovascular Complications Associated With Primary Aldosteronism

A Controlled Cross-Sectional Study

Sébastien Savard, Laurence Amar, Pierre-François Plouin, Olivier Steichen



Plan

- Avant-propos - L'hypertension artérielle secondaire :
 - Définition et prévalence
 - Pourquoi la rechercher ?
- Quand faut-il la rechercher ?
- **Quel bilan faut-il prescrire ?**
- Quelles sont les limites des tests effectués ?

Bilan « de base »

- Bilan de base OMS (chez tout hypertendu)
 - Ions
 - Créatinine
 - Examen sommaire urine
 - Glycémie à jeun
 - Bilan lipidique
 - ECG
- Bilan additionnel (selon situation clinique)
 - TSH
 - Calcémie

Bilan clinique et para-clinique

- Bilan des causes secondaires
 - Imagerie
 - TDM ou IRM abdominal(e) sans et avec contraste
 - Prises de sang
 - Rénine
 - Aldostérone
 - Test de freination à la dexaméthasone / cycle du cortisol
 - Collecte urinaire des 24h
 - Créatinine, sodium
 - Aldostérone
 - Cortisol
 - Métanéphrines et normétanéphrines

Plan

- Avant-propos - L'hypertension artérielle secondaire :
 - Définition et prévalence
 - Pourquoi la rechercher ?
- Quand faut-il la rechercher ?
- Quel bilan faut-il prescrire ?
- **Quelles sont les limites des tests effectués ?**
Ou plutôt : Quels sont les écueils à éviter ?

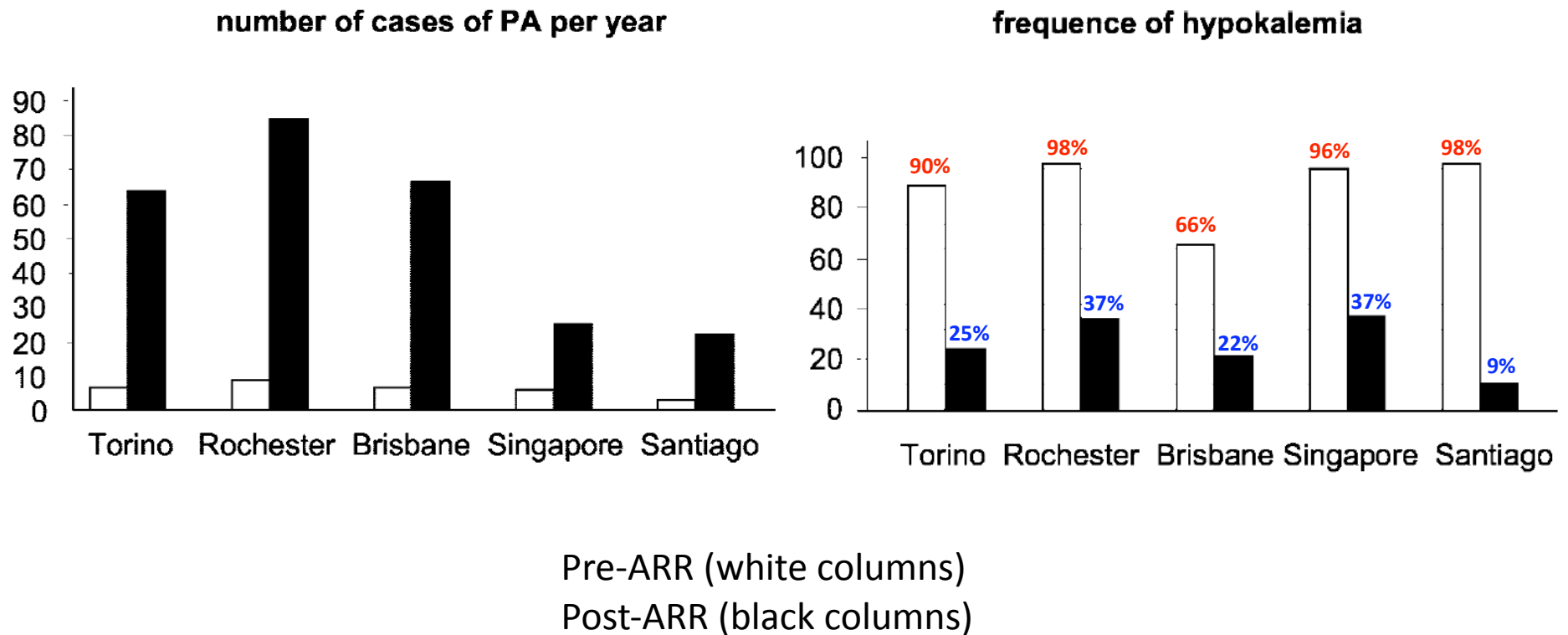
Question

À votre avis, quelle proportion des patients avec un hyperaldostéronisme primaire (adénome et hyperplasie confondus) présenteront une hypokaliémie ($K^+ < 3,5$ mmol/L) au diagnostic ?

- A. $<15\%$
- B. 20% à 40%
- C. 50 à 70%
- D. $>80\%$

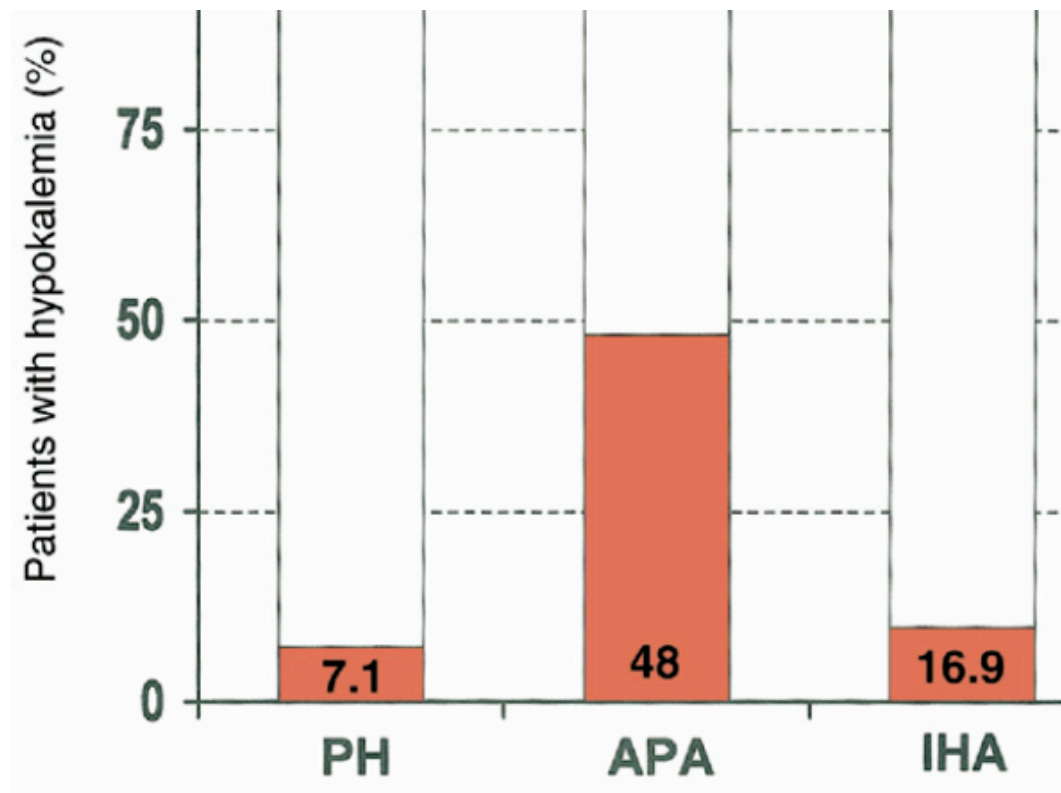
Increased Diagnosis of Primary Aldosteronism, Including Surgically Correctable Forms, in Centers from Five Continents

(*J Clin Endocrinol Metab* 89: 1045–1050, 2004)



A Prospective Study of the Prevalence of Primary Aldosteronism in 1,125 Hypertensive Patients

(J Am Coll Cardiol 2006;48:2293–300)



Écueils à éviter - HAP

- Pourquoi mesurer le ratio aldostérone / rénine ?
 - La dissociation rénine – aldostérone signe l'HAP
 - La rénine et l'aldostérone varient du simple au double avec l'âge, les apports sodés, la position
 - Mais ils évoluent en parallèle et leur rapport est relativement stable

Écueils à éviter - HAP

- Avant de mesurer le ratio aldostérone / rénine
 - Idéalement instaurer un traitement neutre
 - Arrêter aldactone, éplérénone, amiloride x 6 semaines
 - Arrêter IECA, ARA, bêta-bloqueurs, bloquants calciques dihydropyridine et diurétiques x 2 semaines

TABLE 2. Medications that have minimal effects on plasma aldosterone levels and can be used to control hypertension during case finding and confirmatory testing for PA

Drug	Class	Usual dose	Comments
Verapamil slow-release	Non-dihydropyridine calcium channel antagonist	90–120 mg twice daily	Use singly or in combination with the other agents listed in this table.
Hydralazine	Vasodilator	10–12.5 mg twice daily, increasing as required	Commence verapamil slow release first to prevent reflex tachycardia. Commencement at low doses reduces risk of side effects (including headaches, flushing, and palpitations).
Prazosin hydrochloride	α -Adrenergic blocker	0.5–1 mg two to three times daily, increasing as required	Monitor for postural hypotension
Doxazosin mesylate	α -Adrenergic blocker	1–2 mg once daily, increasing as required	Monitor for postural hypotension
Terazosin hydrochloride	α -Adrenergic blocker	1–2 mg once daily, increasing as required	Monitor for postural hypotension

Écueils à éviter - HAP

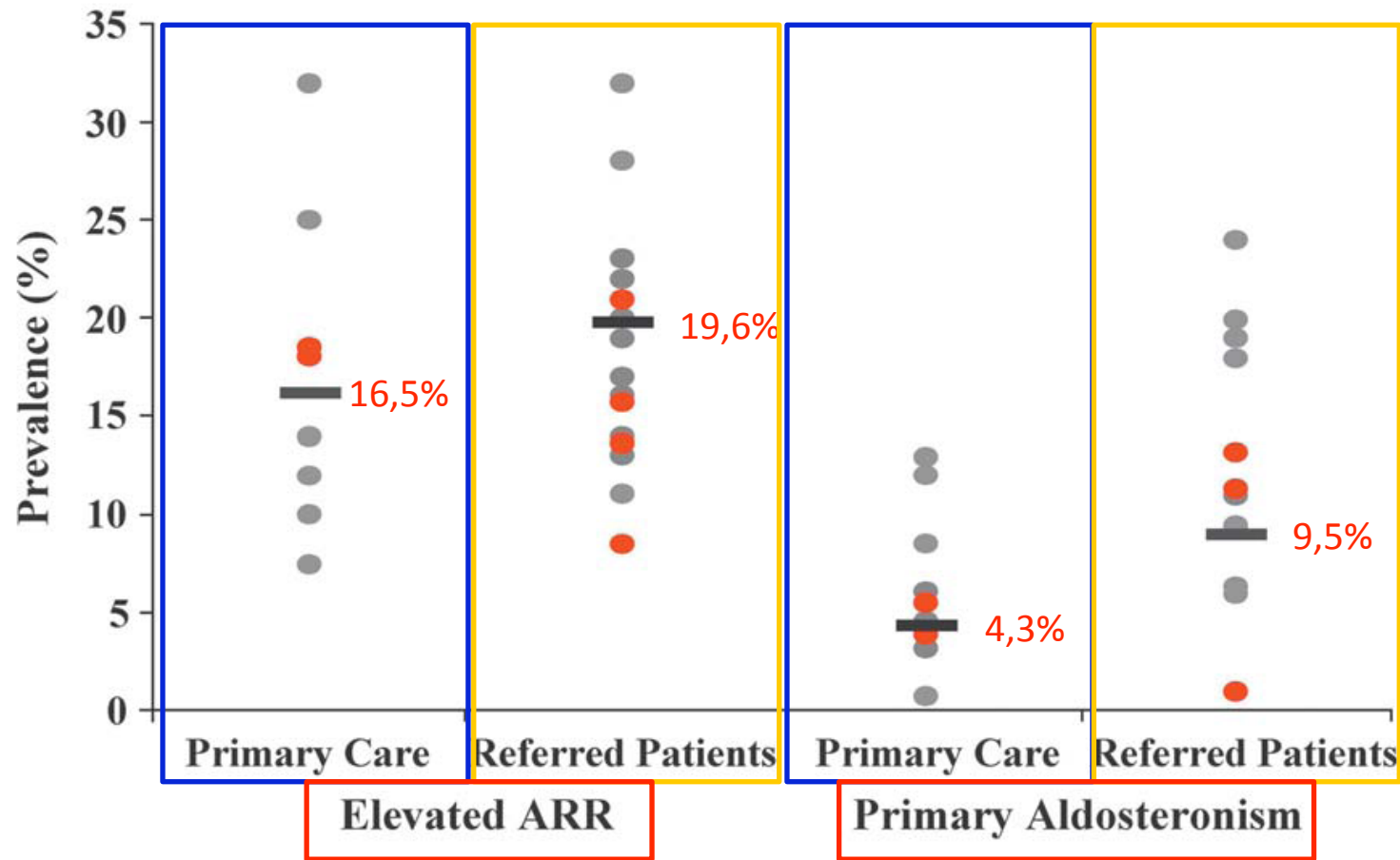
- Avant de mesurer le ratio aldostérone / rénine
 - Idéalement instaurer un traitement neutre
 - Arrêter aldactone, éplérénone, amiloride x 6 semaines
 - Arrêter IECA, ARA, bêta-bloqueurs, bloqueurs calciques dihydropyridine et diurétiques x 2 semaines
 - Cesser les œstrogènes ? (peuvent diminuer la rénine)
 - Régime sodé standard (6 g NaCl / d)
 - Corriger l'hypokaliémie

Écueils à éviter - HAP

- Au moment de mesurer le ratio aldostérone / rénine
 - Prélèvement le matin (avant 10h)
 - Position assise pendant 15-30 minutes
- Répéter les mesures à 2 reprises
- Une dissociation rénine – aldostérone seule ne suffit pas : il faut confirmer le diagnostic (charge en sel, test au captopril ou à la fludrocortisone)

Prevalence of Primary Aldosteronism in Patient's Cohorts and in Population based Studies – A Review of the Current Literature

Hannemann A, et al. Horm Metab Res 2012; 44:157-162



● = avant 2008 (Jansen PM et al. Net J Med. 2008;66:220-228)
 ● = après 2008

Question

Concernant le phéochromocytome, lequel des énoncés est faux ?

1. 10 à 20% des patients avec phéo sont normotendus
2. Les bêta-bloquants interfèrent avec les dosages de métanéphrines sanguines
3. Il faut cesser l'acétaminophène avant de doser les métanéphrines urinaires
4. Le taux de catécholamines sanguines étant constant, il s'agit d'un bon test de dépistage

- A. 1 et 3
- B. 2 et 4
- C. 4 seulement
- D. tous

Écueils à éviter - phéo

- Large spectre de présentation clinique
 - HTA soutenue : 50-60 %
 - HTA paroxystique : 30%
 - Normotension : 10-20 %

Écueils à éviter - phéo

- La relâche de catécholamines par la tumeur peut être modeste, absente ou paroxystique (elles sont transformées en métanéphrines et normétanéphrines au sein de la tumeur)
- Le diagnostic repose sur le dosage des dérivés méthylés des catécholamines (urinaires et/ou sanguins)

Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best?

JAMA 2002; 287:1427-34

	Sensitivity	Specificity
Plasma-free metanephrines	99%	89%
Plasma catecholamines	84%	81%
Urinary catecholamines	86%	88%
Urinary-fractionated metanephrines	97%	69%
Urinary total metanephrines	77%	93%
VMA	64%	95%

Écueils à éviter - phéo

- Prélèvement sanguin des métanéphrines et nor-métanéphrines
 - Position couchée
 - Prélèvement 15-20 minutes après avoir inséré l'aiguille
 - Jeûne de 12h
 - Absence de tabac, d'activité intense, de boissons avec caféine, de médicament interférant

Phaeochromocytoma: diagnostic challenges for biochemical screening and diagnosis

Jeffrey Barron

J Clin Pathol 2010;**63**:669–674.

Table 1 Drug-induced physiological and analytical interference with catecholamines and metadrenalines

Interference	Urine					MT	Plasma			
	NA	A	D	MNA	MA		NA	A	MNA	MA
Physiological interference										
Alpha blocker	X									
Beta blocker	X	X		X	X					X
Calcium channel blocker	X	X					X			
Tricyclic antidepressant	X			X			X		X	
Phenoxybenzamine	X			X			X		X	
MAOI, phenothiazines					X					X
Methylphenidate, amphetamines, ephedrine	X	X		X	X		X	X	X	X
Dopamine agonists			X			X				
Analytical interference										
Buspirone					X					
Paracetamol	X	X		X	X				X	X

A, adrenaline; D, dopamine; MA, metadrenaline; MNA, normetadrenaline; MT, methoxytyramine NA, noradrenaline.

Question

Concernant le diagnostic des sténoses athéromateuses des artères rénales, il est vrai de dire...

- A. La guérison de l'HTA survient chez 17% des patients traités par stent
- B. La scintigraphie rénale post captopril présente la meilleure sensibilité et devrait être l'examen de choix pour dépister une SAR
- C. La vitesse systolique maximale est le critère échographique avec la meilleure sensibilité pour dépister une SAR
- D. Les IEC et ARA sont absolument contre indiqués en cas de SAR

Écueils à éviter - SAR

- Il n'y a pas lieu d'espérer guérir une HTA attribuée à une SAR athéromateuse (ce n'est pas une HTA rénovasculaire au sens strict!)
- La mise en évidence d'une SAR est justifiée si on envisage une procédure invasive
 - sujet jeune ou sans autre facteur de risque CV
 - HTA résistante
 - Diminution GFR >30% après introduction d'un IEC/ARA ou perte de hauteur rénale ou IR progressive sans autre cause
 - OAP à répétitions

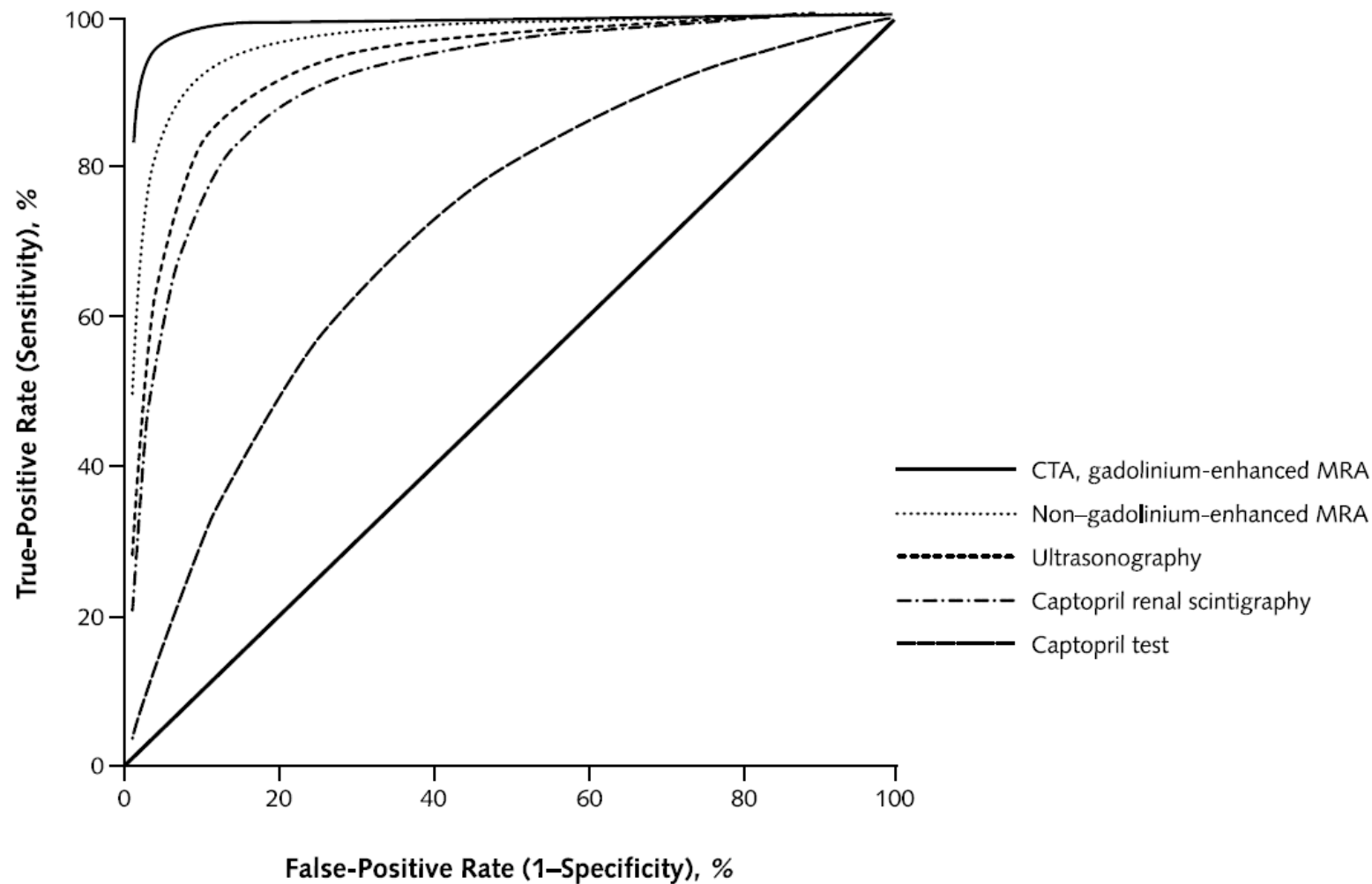
Écueils à éviter - SAR

- L'angio-scan et l'angio-IRM sont les examens non-invasifs de choix pour rechercher une SAR
 - échographie doppler demeure valable mais opérateur-dépendant
 - scintigraphie rénale probablement moins sensible et moins spécifique expliquant qu'elle ne soit plus recommandée par l'AHA ni l'ESH

Diagnostic Tests for Renal Artery Stenosis in Patients Suspected of Having Renovascular Hypertension: A Meta-Analysis

G. Boudewijn C. Vasbinder, MD; Patricia J. Nelemans, MD, PhD; Alfons G.H. Kessels, MD, MSc; Abraham A. Kroon, MD, PhD; Peter W. de Leeuw, MD, PhD; and Jos M.A. van Engelshoven, MD, PhD

Ann Intern Med. 2001;135:401-411.

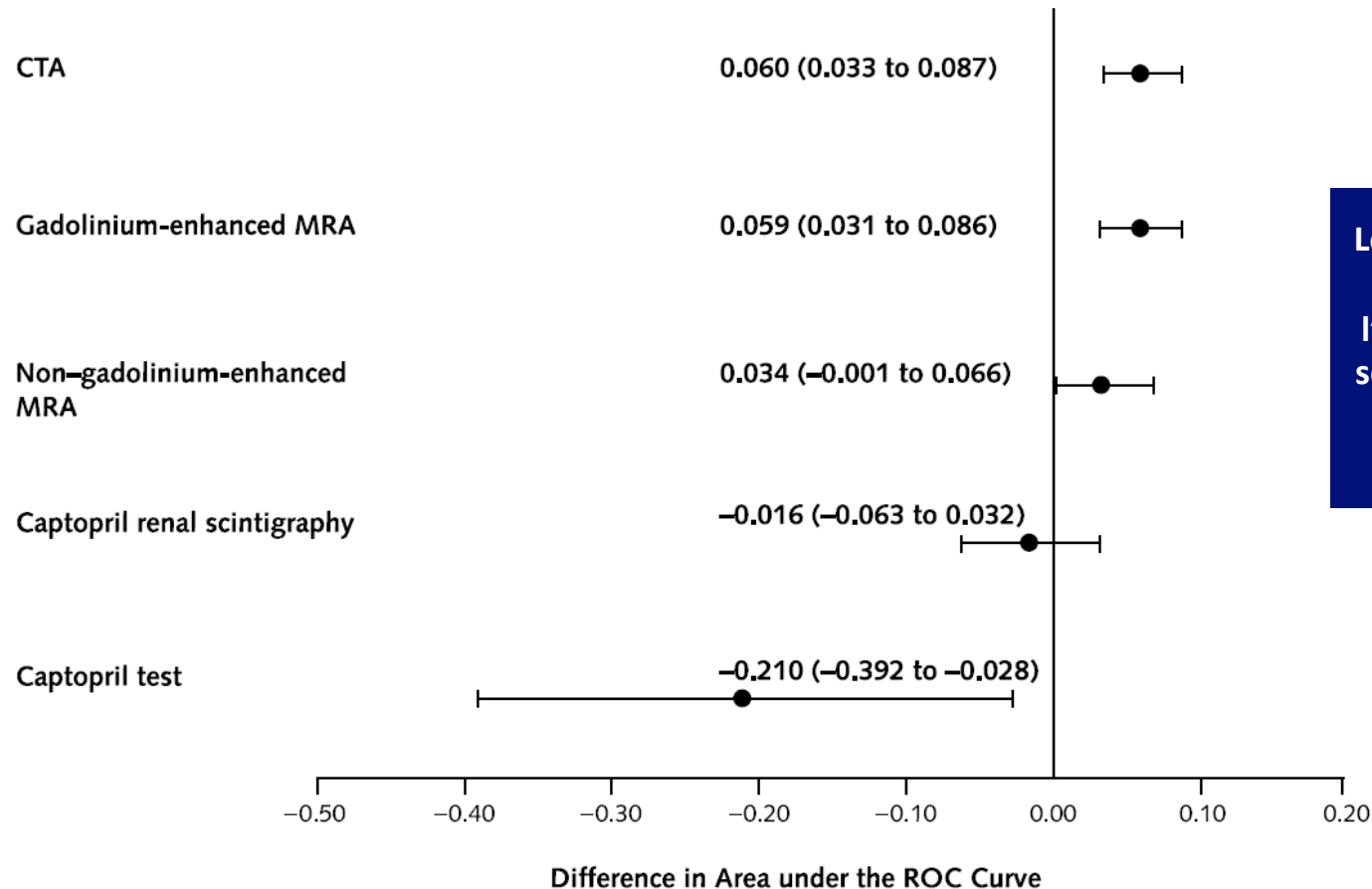


Diagnostic Tests for Renal Artery Stenosis in Patients Suspected of Having Renovascular Hypertension: A Meta-Analysis

G. Boudewijn C. Vasbinder, MD; Patricia J. Nelemans, MD, PhD; Alfons G.H. Kessels, MD, MSc; Abraham A. Kroon, MD, PhD; Peter W. de Leeuw, MD, PhD; and Jos M.A. van Engelshoven, MD, PhD

Ann Intern Med. 2001;135:401-411.

Figure 2. Differences between the areas under the summary receiver-operating characteristic (ROC) curve for a particular test and the area under the summary ROC curve for the reference test (ultrasonography).



Le scanner et l'IRM ont une meilleure précision que l'écho doppler alors que la scintigraphie offre la moins bonne performance diagnostique

Utility of Captopril Renal Scans for Detecting Renal Artery Stenosis

Arch Intern Med. 2002;162:1981-1984

86 patients (169 reins) évalués par artériographie et scintigraphie captopril.
60 patients (70%) avaient une SAR >75% en artériographie

	N	% (95% Confidence Interval)
Prevalence of renal artery stenosis	73/169	43 (36-51)
Sensitivity	54/73	74 (62-83)
Specificity	57/96	59 (49-69)
Positive predictive value	54/93	58 (47-68)
Negative predictive value	57/76	75 (64-84)

Conclusions

- La recherche d'une HTA secondaire est licite en présence de :
 - Une HTA résistante, sévère ou paroxystique
 - Une HTA du sujet jeune
 - Une HTA avec masse surrénalienne
 - Des éléments cliniques suggestifs d'une cause secondaire (hypokaliémie, stigmates d'excès glucocorticoïdes, signes de MVAS, une atteinte d'organe disproportionnée, des symptômes vasomoteurs...)
- La suspicion clinique repose sur le questionnaire, l'examen physique et les résultats du bilan de base.


Conclusions


- Le bilan complet inclura : une imagerie en coupe de l'abdomen, la mesure de la rénine, de l'aldostérone, du cortisol et des métanéphrines/normétanéphrines urinaires et sanguines idéalement sous traitement neutre
- Chacun des tests est grevé de limitations dont il faudra tenir compte
- La découverte d'une HTA secondaire ou sa suspicion justifie la référence du patient dans un centre d'expertise.

Questions / commentaires

Sébastien SAVARD
Néphrologue

CHU de Québec, Pavillon Hôtel-Dieu
11 Côte du Palais
Québec (Qc) Canada
G1R 2J6

 (418) 691-5464

 (418) 691-5757

sebastien.savard@mail.chuq.qc.ca

