

Faculté de Médecine
Université Ferhat Abbas, Sétif 1

Module d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Cours A L'intention Des Etudiants De 5^{ème} Année De Médecine

HYPERTENSION ENDOCRINIENNE

Dr. A. BOUKRI

Année 2022-2023

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES :

- Identifier les signes clinique et biologiques d'un hyperaldostéronisme primaire
- Décrire les principales thérapeutiques
- Décrire les signes cliniques et paracliniques évocateur d'un phéochromocytome
- Définir les principes de la prise en charge

PLAN :

- I. Introduction - Définition
- II. Principe De Dépistage De L'hypertension D'origine Endocrinienne
- III. Indications De Dépistage De L'hypertension Artérielle
- IV. Hyperaldostéronisme Primaire
- V. Phéochromocytome
- VI. Autres Causes de l'HTA endocrine
- VII. Conclusion

1. INTRODUCTION

- L'hypertension artérielle (HTA) est définie par une moyenne de pression artérielle (PA) $\geq 140/90$ mm Hg (systolique/diastolique) à partir de mesures cliniques répétées, réalisées au cabinet médical ou une moyenne diurne $\geq 135/85$ mm Hg obtenue en automesure ambulatoire ou en mesure ambulatoire automatisée (MAPA).
- Les causes d'HTA d'origine endocrinienne sont présentes chez une minorité de patients hypertendus.
- Les deux principaux intérêts de l'identification des causes endocriniennes d'HTA sont :
 - D'une part que le traitement de l'affection causale peut guérir l'HTA
 - D'autre part, que ces maladies sont à l'origine d'autres comorbidités qui pourront être reconnues et traitées.

2. PRINCIPES DU DEPISTAGE DE L'HTA D'ORIGINE ENDOCRINIENNE

- Les examens paracliniques minimaux recommandés par l'HAS qui doivent être réalisés avant la prescription d'un traitement antihypertenseur sont indiqués dans ce tableau.

Tests et procédures	
Mesure à jeun de potassium (K ⁺)	Si possible sans garrot pour éviter une hémolyse et ne pas méconnaître une hypokaliémie
Mesure à jeun de créatinine	Le débit de filtration glomérulaire est estimé par les formules de Cockcroft ou MDRD
Mesure à jeun du glucose	
Mesure à jeun de cholestérol total, HDL-cholestérol et triglycérides	Le LDL-cholestérol est calculé à partir de ces fractions lipidiques
Recherche par bandelette réactive d'hématurie et de protéinurie	À quantifier sur 24 h si le test est positif
Électrocardiogramme (12 dérivations)	

- Ce bilan vise à :
 - Vérifier la permanence de l'HTA,
 - Préciser par l'interrogatoire et l'examen la situation vasculaire (prévention primaire ou secondaire) et le retentissement de l'HTA (dont hypertrophie ventriculaire gauche ou d'autres anomalies de l'ECG),
 - Identifier les autres facteurs de risque cardiovasculaire,
 - Dépister des éléments d'orientation vers une HTA secondaire.
- Pas de dépistage systématique de l'HTA d'origine endocrine à l'aide d'outils biologiques excepte la mesure de la kaliémie à jeun du fait de la fréquence de l'hyperaldostéronisme primaire.

3. INDICATIONS DE DEPISTAGE

- La recherche d'une cause endocrinienne (au même titre que d'autres causes d'HTA secondaires) est indiquée dans les situations suivantes, où leur prévalence est plus élevée :
 - HTA sévère de grade 3 (PA systolique ≥ 180 mm Hg ou PA diastolique ≥ 110 mm Hg) ;
 - HTA résistante (HTA non contrôlée malgré les règles hygiéno-diététiques et au moins trois médicaments antihypertenseurs à doses optimales);
 - HTA avec hypokaliémie (kaliémie $\leq 3,7$ mmol/l) qui évoque un hyperaldostéronisme primaire avec fuite urinaire de potassium (kaliurèse inappropriée) ;
 - Sujet jeune (moins de 30 ans);
 - HTA avec tumeur surrénalienne de découverte fortuite (incidentalome surrénalien) ;
 - Retentissement vasculaire disproportionné par rapport à l'intensité de l'hypertension, qui évoque un hyperaldostéronisme primaire du fait des effets propres de l'aldostérone sur les vaisseaux ;
 - Antécédent familial d'HTA précoce ou de complications cardiovasculaires avant 40 ans ;

- Antécédent familial au premier degré d'hypertension artérielle d'origine endocrinienne ;
- Signes cliniques associés évoquant une endocrinopathie.

3. HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE (HAP)

3.1. Dépistage de l'hyperaldostéronisme primaire

- C'est la cause la plus fréquemment responsable d'HTA endocrinienne, avec une prévalence de 10 %.
- Le dépistage de l'HAP repose sur la mesure couplée des concentrations d'aldostérone et de rénine plasmatiques.
- La production d'aldostérone et l'activité du système rénine-angiotensine sont influencées par :
 - La posture
 - Les apports sodés
 - Le tonus sympathique
 - Une kaliémie basse qui freine la sécrétion de l'aldostérone
 - L'insuffisance rénale diminue la sécrétion de rénine du fait de la réduction néphronique et de la rétention en eau et en sel.
- Donc, c'est important de réaliser le dépistage dans des conditions préanalytiques et de recueil standardisé afin d'éviter les faux négatifs et les faux positifs, à savoir :
 - Pas de régime désodé préalable avec une natriurèse (reflète les apports sodés) > 75 mmol/24 heures ;
 - Kaliémie > 3 mmol/l et peut justifier une supplémentation orale avant le prélèvement ;
 - En l'absence de tout traitement antihypertenseur ou autres interférents avec le tonus sympathique, avec la production de rénine ou d'aldostérone ou sa liaison à son récepteur :
 - Les bêtabloquants diminuent la sécrétion de rénine ;
 - Les IEC et ARA II augmentent la sécrétion de rénine ;
 - Les diurétiques augmentent la sécrétion de rénine ;
 - Les inhibiteurs calciques dihydropyridines augmentent la production de rénine suite à la baisse de la tension artérielle et diminuent celle d'aldostérone par défaut de synthèse dont les étapes sont calcium- dépendantes ;
 - Les antihypertenseurs centraux baissent la sécrétion de rénine et d'aldostérone.
 - Les anti-inflammatoires non stéroïdiens induisent une rétention hydrosodée,
 - La contraception orale contenant l'éthinyl-œstradiol augmente la synthèse hépatique de l'angiotensinogène.
 - La sévérité de l'HTA conduit parfois à prescrire un antihypertenseur avant l'analyse biologique, ou bien le diagnostic peut être évoqué chez un patient déjà traité. Dans ce cas, il est recommandé d'utiliser des inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques et des vasodilatateurs α -bloquants.
 - Un bêtabloquant peut être maintenu si son arrêt est jugé dangereux chez un patient coronarien.
 - Un prélèvement matinal (non nécessairement au réveil) en position assise depuis au moins 15 minutes

3.2. Diagnostic positif de l'HAP

- La signature biologique de l'HAP est une concentration d'aldostérone plasmatique élevée avec une concentration de rénine plasmatique basse, résultant en une élévation du rapport aldostérone/rénine.
- Dans ce cas, le diagnostic positif de l'HAP est très vraisemblable et sera confirmé par une deuxième mesure.
- Par contre, le rapport aldostérone/rénine possède une bonne sensibilité mais expose au risque de faux positif, notamment du fait d'une baisse de la concentration de rénine sans élévation de la concentration plasmatique d'aldostérone (HTA à rénine basse). Dans ce cas, il est nécessaire de réaliser des tests de confirmation de l'hyperaldostéronisme primaire en milieu spécialisé :
 - Les conditions de réalisation de ces tests sont les mêmes que pour la mesure du rapport aldostérone/rénine.

- Le test de charge sodée intraveineuse : expansion volumique par un apport de sel aigu par voie veineuse. Ceci entraîne physiologiquement une baisse de la production d'aldostérone après quelques heures ; l'absence de freination caractérise hyperaldostéronisme primaire.

- L'alternative (ou en cas de contre-indication) est le test au captopril : blocage aigu de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Ceci entraîne physiologiquement une baisse de la concentration d'aldostérone plasmatique. L'absence de freination de la sécrétion d'aldostérone caractérisera sa sécrétion autonomisée.

- Par ailleurs, la mesure du rapport aldostérone/rénine permet d'éliminer d'autres causes d'HTA secondaires perturbant ce rapport, tels que :

- Hyperaldostéronisme secondaire caractérisé par une augmentation de la sécrétion d'aldostérone secondaire à une hypersécrétion non régulée de rénine.
- Hyperminéralocorticisme engendré par un stéroïde autre que l'aldostérone telle une consommation excessive de réglisse qui contient de l'acide glycyrrhizique et certaines tumeurs surrénaliennes sécrétant d'autres minéralocorticoïdes, pour lesquels les concentrations d'aldostérone et de rénine sont diminuées.

3.3. Diagnostic étiologique

- Deux étiologies :

- Sécrétion unilatérale : adénome de Conn, tumeur bénigne unilatérale du cortex surrénalien
- Hyperplasie bilatérale : production excessive et non contrôlée d'aldostérone dépendant des deux glandes surrénales.

- Deux outils diagnostiques à visé étiologique sont indiqués :

- Le scanner surrénalien :
 - C'est l'examen le plus simple à réaliser,
 - Les adénomes de Conn sont souvent de petite taille (< 2 cm)
 - Un scanner normal n'élimine pas l'adénome de Conn.
 - Les glandes surrénales des sujets > 50 ans sont souvent le siège de nodules aspécifiques qui peuvent être un leurre.
- Le cathétérisme des veines surrénaliennes :
 - Vise à doser dans l'effluent surrénalien la concentration d'aldostérone et à la comparer entre côté droit et côté gauche, une sortie unilatérale étant le témoin d'une maladie curable par la chirurgie.
 - Examen invasif spécialisé avec des difficultés de cathétérisme de la veine surrénalienne droite.
 - Il est utile, en cas de scanner douteux, chez un sujet opérable en cas de maladie unilatérale.

3.4. Prise en charge thérapeutique

- En cas de sécrétion unilatérale :

- Exérèse chirurgicale (surrénalectomie unilatérale).
 - Ceci permet la guérison complète de l'HTA et de l'hypokaliémie chez environ 50 % des patients.
 - Sinon, une diminution de l'intensité de l'HTA et la disparition de l'hypokaliémie.
 - Les causes d'échecs chirurgical sont liées à un âge avancé du patient, une ancienneté de l'hypertension artérielle et à la présence d'une insuffisance rénale.

➤ Traitement médical en cas d'échec chirurgical.

- Dans l'hyperplasie bilatérale :

- Traitement médical.
 - La molécule de première intention est la spironolactone, diurétique épargneur de potassium, qu
 - Se lie au récepteur minéralocorticoïde et empêche l'aldostérone d'activer son récepteur.
 - Se lie également aux récepteurs des androgènes et de la progestérone et peut donc être responsable d'effets secondaires (gynécomastie, hypogonadisme masculin, troubles menstruels chez la femme)

- En cas d'effets secondaires, on pourra proposer en deuxième intention l'éplérénone qui possède une activité antagoniste minéralocorticoïde plus sélective et donc moins d'effets secondaires.

4. PHEOCHROMOCYTOME ET PARAGANGLIOMES

- Représentent moins de 1 % des causes de l'HTA d'origine endocrinienne.
- Ces tumeurs synthétisent des catécholamines telles que l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine ainsi que leurs métabolites : les métanéphrines et normétanéphrine
- L'adrénaline et la noradrénaline exercent un effet :
 - Cardiovasculaire vasoconstricteur : par la stimulation des récepteurs vasculaires α -adrénergiques et par la stimulation du système rénine-angiotensine
 - Tachycardisant : par l'effet cardiaque β -adrénergique.
- Les phéochromocytomes dérivent de la médullosurrénale
- Les paragangliomes dérivent des ganglions sympathiques
 - Peuvent siéger du pelvis à la base du crâne.
 - Peuvent sécréter ou non des catécholamines et n'entraînent donc pas obligatoirement une HTA.
 - La production excessive de catécholamines et l'association à une HTA sont d'autant moins fréquentes dans les localisations thoracique ou cervicale.

4.1.Circonstances de découverte

- La triade de Ménard a une forte spécificité mais une faible sensibilité : céphalées, sueurs et palpitations.
- Une HTA sévère, intermittente ou une alternance de phases d'hypertension et d'hypotension.
- Un incidentalome surrénalien chez un patient connu pour une hypertension artérielle essentielle banale.

4.2.Diagnostic positif

- Dosage des métoxyamines (métanéphrines et normétanéphrines +/- dopamine) dans le plasma ou les urines de 24 heures.
- Les catécholamines ont une demi vie courte et sont produites de façon intermittente par le phéochromocytome. Le stress les élève et leur concentration plasmatique peut être normale en cas de sécrétion intermittente. Leur mesure a une valeur diagnostique médiocre.
- Les métanéphrines ont une demi-vie longue et sont produites en permanence par les phéochromocytomes. Un stress aigu majeur (phase aiguë d'un infarctus du myocarde, une insuffisance rénale,...) peut entraîner une élévation des métanéphrines responsable de faux positifs. Des valeurs modérément élevées peuvent également être observées dans l'HTA essentielle.

4.3.Imagerie

- L'imagerie précise le nombre, le siège et les rapports de la (ou des) tumeur(s), et détecte d'éventuelles métastases.
- Les phéochromocytomes de l'adulte sont bénins, souvent uniques et de grande taille et faciles à localiser par le scanner ou l'IRM.
- Les paragangliomes, les tumeurs multiples et les phéochromocytomes malins associés à des métastases sont généralement dépistés par TDM-TAP.
- Des outils d'imagerie fonctionnelle peuvent être proposés, tels que :
 - La scintigraphie à la méta-iodobenzylguanidine MIBG marquée se comporte comme un précurseur des amines et est captée par les cellules chromaffines, pour rentrer dans leur synthèse, permettant ainsi une imagerie scintigraphique.
 - Une imagerie non spécifique, la TEP au fluoro-désoxyglucose (FDG) est également utile pour visualiser les phéochromocytomes et paragangliomes, qui sont avides de glucose pour des raisons propres à leur métabolisme.

4.4.Enquête génétique

- 40 % des phéochromocytomes sont secondaires à une anomalie génétique germinale susceptible d'être transmise au sein des familles. Celle-ci peut s'intégrer dans un contexte syndromique (neurofibromatose de type 1, maladie de von Hippel-Lindau, néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM 2), etc.) ou non.
- Une anomalie génétique est retrouvée dans environ 20 % des formes apparemment sporadiques.
- De fait, il est recommandé de systématiquement dépister une maladie génétique devant un phéochromocytome ou un paragangliome même en l'absence d'antécédent familial évident.
- La cause la plus fréquente est la mutation des unités de l'enzyme succinate déshydrogénase (SDH). La perte de fonction de ces gènes induit une hypoxie tissulaire responsable de la sécrétion réactionnelle de facteurs tissulaires angiogéniques qui aboutissent à la formation de tumeurs au niveau du tissu chromaffine.
- Parmi les autres causes génétiques : les mutations du gène *RET* responsables de NEM type 2.

4.5.Traitement

- Bilan préopératoire du retentissement vasculaire
- Préparer le patient en essayant de normaliser tant que se peut la pression artérielle grâce à un α -bloquant.
- Exérèse chirurgicale encadré par une équipe anesthésique entraînée, qui pourra réaliser un monitoring tensionnel permanent et administrer des drogues hypertensives et hypotensives d'action rapide pour limiter l'instabilité hémodynamique et la morbidité peropératoire.
- Risque de fluctuations tensionnelles majeures durant l'intervention chirurgicale liées au relargage massif de catécholamines lors de la manipulation de la tumeur.
- 10 % des phéochromocytomes sont malins, mais la mise en évidence de malignité est difficile sur le plan histopathologique, son diagnostic n'étant porté qu'en présence d'une invasion régionale de la tumeur ou de métastases à distance. Il est donc essentiel de réaliser un suivi prolongé (clinique et au dosage des métanéphrines) de tout patient opéré de phéochromocytome, même en cas de rémission complète.

5. AUTRES CAUSES RARES D'HTA ENDOCRINE

5.1.Acromégalie

5.2.Syndrome de Cushing indépendamment de son étiologie

5.3.Hyperthyroïdie

5.4.Hyperparathyroïdie primaire.

5.5.HTA endocrine iatrogène : contraception oestroprogestative

5.6.Blocs enzymatiques surrénaliens : 11 beta hydroxylase, 17 alpha hydroxylase, ...

6. CONCLUSION

- L'enquête initiale d'une HTA a pour but de ne pas méconnaître une HTA secondaire potentiellement curable, parmi lesquelles les HTA endocrines.
- Les causes surrénaliennes d'HTA sont les HAP, les phéochromocytomes et les syndromes de Cushing.
- L'HAP est la cause d'HTA endocrine la plus fréquente.
- L'HAP est associé à un surrisque cardiovasculaire et rénal par rapport à l'HTA essentielle.
- Le dépistage de l'HAP repose sur la mesure du rapport aldostérone/rénine plasmatique qui est élevé.
- La différenciation entre production unilatérale ou bilatérale d'aldostérone conditionne les indications thérapeutiques.
- Le diagnostic de phéochromocytome repose sur le dosage des métoxyamines plasmatiques ou urinaires.
- Le traitement du phéochromocytome est chirurgical, par une équipe anesthésique entraînée, après préparation médicale.
- Le phéochromocytome répond le plus fréquemment à un déterminisme génétique et doit donc bénéficier d'une enquête génétique systématique.