

Comment explorer une cause endocrinienne d'hypertension artérielle ?

Dominique Stephan, Elena-Mihaela Cordeanu, Corina Miréa, Marie Heitz, Hélène Lambach, Anne-Cécile Cavaro

Service d'hypertension, maladies vasculaires et pharmacologie clinique, hôpitaux universitaires de Strasbourg, faculté de Médecine, Inserm UMR1260, université de Strasbourg, France <Dominique.Stephan@chru-strasbourg.fr>

Plus de 30 % de la population française âgée de 18 à 74 ans est atteinte d'hypertension artérielle (HTA). C'est ainsi la maladie chronique la plus fréquente en France. Dans 85 % des cas, l'HTA est multifactorielle – et alors dite « essentielle ». Ainsi, l'exploration biologique de première intention est minimale et permet de faire le point sur les facteurs de risque associés, une possible étiologie sous-jacente et d'éventuelles répercussions sur les organes cibles. Une cause secondaire doit être évoquée en cas de présentation clinique inhabituelle ou d'anomalie du bilan de première intention. Les causes secondaires d'HTA peuvent être endocriniennes – hyperaldostéronismes, phéochromocytome et hyperglucocorticismes – rénales, médicamenteuses ou toxiques. Lors du diagnostic biologique de ces formes secondaires d'HTA, des précautions particulières de prélèvement doivent être prises compte tenu des nombreuses interférences médicamenteuses avec les dosages. Les hyperaldostéronismes primaires consécutifs à un adénome de Conn ou à une hyperplasie des surrénales se caractérisent par une hypokaliémie, une rénine plasmatique basse et une aldostéronémie/-urie élevées. Le phéochromocytome est une tumeur, le plus souvent surrénalienne, qui se caractérise par une élévation des catécholamines et des mélanéphrines plasmatiques et urinaires. Environ 30 % des phéochromocytomes seraient familiaux, d'où l'intérêt d'une enquête génétique. Les hyperglucocorticismes se traduisent par un syndrome de Cushing clinique au premier plan, intégrant une élévation de la pression artérielle. Le dosage du cortisol et de l'hormone corticotrope permet d'en faire le diagnostic positif et de déterminer la localisation de la tumeur : microadénome hypophysaire, tumeur surrénalienne ou syndrome paranéoplasique.

Mots clés : hypertension artérielle, bilan biochimique, hypertension artérielle endocrine, hyperaldostéronisme, phéochromocytome, syndrome de Cushing

Le bilan biologique de première intention

Contexte épidémiologique

L'hypertension artérielle (HTA) est l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire et constitue la pathologie chronique la plus fréquente en France et dans la plupart des pays à mode de vie occidental. L'HTA se définit, en France et en Europe, par une élévation persistante de la pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou de la pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 90 mmHg [1]. Aux États-Unis, la norme de la PA a été récemment fixée à 130/80 mmHg

[2]. Les effets de l'HTA s'exercent sur les organes cibles appendus au système artériel : le cœur, le cerveau, le rein et la rétine. L'HTA est responsable de deux tiers des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et de la moitié des cardiopathies ischémiques et infarctus du myocarde (IDM). La prévalence de l'HTA en France a été mesurée en 2015, par l'étude Esteban [3]. Selon cette enquête, 30,6 % de la population française âgée de 18 à 74 ans est hypertendue. Selon l'étude de l'assurance-maladie basée sur la prescription d'antihypertenseurs, il y aurait 12,2 millions d'hypertendus en France en 2014, soit 18,6 % de la population générale [4, 5]. Selon

la même enquête, l'instauration d'un traitement antihypertenseur concernerait 1,2 million de nouveaux patients chaque année. Dans la plupart des cas, l'HTA est qualifiée d'« essentielle » car elle ne connaît pas de cause unique, le cas échéant curable. L'HTA est ainsi la résultante, dans une part variable selon les individus, de traits génétiques combinés à la pression de facteurs environnementaux tels que des apports excessifs en chlorure de sodium (sel), en graisses saturées et/ou en calories, une consommation excessive d'alcool, la sédentarité et le stress.

Quel bilan biologique en première intention ?

Compte tenu du nombre élevé de patients hypertendus, de l'incidence de l'HTA et de l'impossibilité, dans la plupart des cas, d'identifier une cause unique responsable de l'élévation des chiffres de PA, il n'est pas recommandé de pratiquer en routine un bilan exhaustif des causes possibles d'HTA. Toutes les sociétés savantes, qu'elles soient nationales [1], européennes [6] ou nord-américaines [2], ont émis des recommandations prônant la réalisation d'un bilan dit « minimal » lors du diagnostic d'une HTA (tableau 1). Ce bilan est nécessaire et suffisant pour réaliser l'inventaire des facteurs de risque potentiellement associés à l'HTA, la recherche simple d'une étiologie éventuellement curable et le dépistage d'une atteinte des organes cibles. Il comprend, dans tous les cas, un ionogramme, un dosage de la créatininémie permettant le calcul du débit de filtration glomérulaire (DFG) et une évaluation des facteurs de risque potentiellement associés à l'HTA : exploration d'une anomalie lipidique (EAL) et dosage de la glycémie plasmatique. Certaines recommandations incluent en outre la numération-formule sanguine et un dosage de l'acide urique et/ou de la thyroïdostimuline ultrasensible (TSH-US). La recherche d'une microalbumi-

nurie (et le rapport albuminurie/créatininurie) peut également être recommandée, selon la provenance des recommandations et le contexte (diabète associé).

Dans quelles situations faut-il élargir le bilan d'une hypertension artérielle ?

Si le bilan minimal est suffisant dans la plupart des situations cliniques d'HTA, le praticien doit approfondir la recherche d'une étiologie dans les cas qui diffèrent de la présentation habituelle de l'HTA essentielle, laquelle est le plus souvent asymptomatique et de découverte fortuite. Les présentations cliniques moins habituelles sont énumérées dans le tableau 2. Schématiquement, on distingue, parmi les causes d'HTA secondaires, celles qui sont irréversibles et celles qui sont potentiellement curables (tableau 3). Les premières comprennent les néphropathies : polykystose, glomérulopathies, atteinte rénale de la sclérodémie et néphroangiosclérose. Les causes potentiellement curables, qui représentent 2 à 3 % des HTA totales, regroupent :

- les HTA endocriniennes : hyperaldostéronisme (synonyme : hyperminéralocorticisme), phéochromocytome/paragangliome et syndrome de Cushing,
- l'HTA du syndrome d'apnée obstructive du sommeil,
- l'HTA rénovasculaire (sténose artérielle rénale),
- les HTA associés à la prise de certains médicaments ou toxiques à effet hypertensif (vasoconstricteurs, ciclosporine, cocaïne, etc.).

Les troubles endocriniens (en dehors des dysthyroïdies) représentent la première cause d'HTA secondaire ainsi que des formes potentiellement curables. Ce sont ces situations qui donnent lieu à des dosages biochimiques dont les règles de réalisation et les résultats sont rappelés dans ce texte.

Tableau 1. Le bilan biochimique minimal de l'HTA recommandé en France

Paramètre	Signification pathologique	Intérêt dans la prise en charge
Glycémie**	Intolérance aux hydrates de carbone ; diabète [8]	FDRCV
Exploration d'une anomalie lipidique (cholestérol total, HDLc, LDLc, triglycérides)**	Hypercholestérolémie/ dyslipidémie [9]	FDRCV
Kaliémie (3.5-5 mmol/L)	Hypokaliémie (< 3,5 mmol/L)	Étiologie, suivi médicamenteux*
Créatininémie**	Estimation du débit de filtration glomérulaire (DFGe) selon la formule MDRD ou CKD-EPI [10]	Étiologie ; AOC
Optionnel : microalbuminurie	Atteinte glomérulaire du diabète (30-300 mg/24 h ou 3-30 mg/mmol μ alb/creat)	AOC

HDLc/LDLc : cholestérol lié aux lipoprotéines de haute/basse densité, FDRCV : facteur de risque cardiovasculaire ; * Notamment des diurétiques et des bloqueurs du système rénine angiotensine (SRA) : inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou sartans. AOC : atteinte organe cible. ** Pour les seuils pathologiques se référer aux documents en référence [8-10]. MDRD : *modification of diet in renal disease*, CKD-EPI : *chronic kidney disease, epidemiology collaboration*

Tableau 2. HTA de présentation inhabituelle justifiant un bilan complémentaire

HTA d'emblée sévères (PA > 180/110 mmHg)
l'HTA d'apparition précoce (avant 30 ans)
HTA résistante au traitement antihypertenseur
HTA avec souffrance viscérale (HTA accélérée ou maligne)
HTA avec atteinte disproportionnée des organes cibles (cardiopathie hypertrophique, insuffisance rénale, accidents vasculaires cérébraux)
HTA diastolique chez un hypertendu de plus de 65 ans
HTA s'accompagnant d'anomalies du bilan minimal (hypokaliémie, élévation de la créatinine plasmatique ou microalbuminurie)

Hypertensions artérielles endocriniennes : les hyperaldostéronismes

Généralités

Les HTA avec hyperaldostéronisme se caractérisent par une sécrétion excessive d'aldostérone par la partie corticale de la glande surrénale [10, 11]. L'hyperaldostéronisme primaire a une signature biochimique caractéristique, comprenant une hypokaliémie (< 3,5-3,8 mmol/L), une concentration plasmatique en rénine basse et une aldostérone plasmatique et/ou urinaire augmentée. Les hyperaldostéronismes représentent la première cause d'HTA secondaire et sont potentiellement curables. Ce diagnostic doit être évoqué devant une HTA sévère (> 180/110 mmHg) avec hypokaliémie (< 3,5 mmol/L), en dehors de la prise d'un diurétique hypokaliémiant (furosémide ou thiazide) ou de la consommation en excès de réglisse, ou

Tableau 3. Causes d'HTA selon le caractère irréversible ou potentiellement curable

Irréversibles	Néphropathies
	Polykystose
	Glomérulopathies
	Sclérodémie (atteinte rénale) Vasculaire (néphroangiosclérose)
Potentiellement curables	HTA endocriniennes
	Hyperminéralocorticisme
	Phéochromocytome
	Syndrome de Cushing
	Autres causes potentiellement curables
	Coarctation aortique
	Sténose artérielle rénale
	Syndrome d'apnée obstructive du sommeil
	Médicaments
	Toxiques

devant une HTA résistante à une polythérapie anti-hypertensive. Enfin, de manière non exceptionnelle, ce diagnostic doit être évoqué devant la découverte fortuite, lors d'un examen d'imagerie, d'un nodule surrénalien (incidentalome).

Dosages et interactions médicamenteuses

L'interprétation du dosage de la rénine et de l'aldostérone n'est possible que sous réserve d'un prélèvement effectué chez un patient au repos au mieux en décubitus depuis au moins une heure et de l'arrêt de tout traitement antihypertenseur agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Le SRAA est un système d'ajustement à court terme de la PA. Il est activé lors du passage de la position couchée à la position debout, par une déplétion hydrosodée ou en présence d'une sténose artérielle rénale. En pratique, notamment chez les patients ambulatoires, il est recommandé que le patient s'allonge au moins une heure pour pouvoir prélever et interpréter les valeurs en position couchée. Le prélèvement doit être pratiqué en régime normosodé (NA urinaire > 100 mmol/24 h). Par ailleurs, de nombreux médicaments antihypertenseurs agissent via des mécanismes de rétrocontrôle sur la sécrétion de rénine (tableau 4). Les diurétiques et les bloqueurs du SRAA activent la synthèse de rénine, les bêtabloquants la freinent. Ces médicaments interfèrent avec le dosage des éléments du SRAA, ce qui complique l'interprétation d'un bilan chez un hypertendu souvent polymédiqué. Les inhibiteurs calciques et les alphabloquants n'ont pas d'effet sur la synthèse de rénine. Ils sont à privilégier lorsque, en clinique, il est décidé d'explorer un hyperaldostéronisme. Il faudrait théoriquement arrêter les diurétiques, bêtabloquants et bloqueurs du SRAA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartans) quinze jours avant la réalisation de tout dosage, ce qui n'est pas toujours réalisable chez un hypertendu sévère. La spironolactone, susceptible d'interférer avec le dosage de l'aldostérone, doit quant à elle être arrêtée six semaines avant le dosage cette hormone.

Diagnostic d'un hyperaldostéronisme en pratique

Le bilan biochimique d'un hyperaldostéronisme doit être pratiqué dans des conditions normales d'apport en chlorure de sodium, soit entre 4,5 et 9 g/j (natriurèse > 100 mmol/24 h). L'hypokaliémie est le maître signe de l'hyperminéralocorticisme, mais il faut théoriquement vérifier que la fuite en potassium est d'origine rénale par le dosage de la kaliurèse > 40 mmol/24 h. Il existe en effet des causes digestives (diarrhées, vomissements) d'hypokaliémie (voir arbre décisionnel, figure 1). Le bilan d'un hyperaldostéronisme comprend le dosage plasmatique de la rénine et de l'aldostérone, le calcul du rapport aldostéronémie/rénine et le dosage de l'aldostérone

Tableau 4. Conditions susceptibles d'interférer avec les dosages de la rénine et de l'aldostérone plasmatiques

Augmentation de la rénine et de l'aldostérone	Diminution de la rénine et de l'aldostérone	Effet neutre sur la rénine et l'aldostérone
Orthostatisme	Décubitus	Inhibiteurs calciques (dihydropyridines, vérapamil, diltiazem)
Régime sans sel	Régime riche en sel	Antihypertenseurs centraux
Déshydratation	Hyperhydratation	Alphabloquants
Sténose artère rénale	Bêtabloquants	
Diurétiques		
Bloqueurs du système rénine angiotensine (IEC, sartans)		

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

urinaire sur une période de 24 h (tableau 5). Pour les valeurs normales, il est recommandé, de se référer à celles proposées par le laboratoire qui effectue le dosage, car elles peuvent varier d'un centre à l'autre. Un rapport aldostérone/rénine > 64 (si les résultats sont exprimés en picomoles par litre, > 23 s'ils sont donnés en nanogrammes par litre ou en picogrammes par millilitre), présente une sensibilité et une spécificité de plus de 90 % pour le diagnostic d'un hyperaldostéronisme primaire, sous réserve que le prélèvement, effectué dans les conditions rappelées ci-dessus, montre des taux d'aldostérone plasmatique et urinaire supérieurs à la norme. En cas d'anomalies évocatrices d'hyperaldostéronisme, il faudrait théoriquement vérifier les valeurs pathologiques par un nouveau dosage.

Les tests dynamiques sont nombreux, mal standardisés et peu utilisés. Ils comprennent les épreuves de stimulation

avec dosage de la rénine et de l'aldostérone plasmatique après une marche de 4 h ou l'injection de furosémide et les épreuves de freination par l'administration de chlorure de sodium ou de captopril. Dans les hyperaldostéronismes primaires, notamment l'adénome de Conn, la concentration plasmatique en aldostérone est élevée et n'est pas freinée par les différentes interventions.

En cas de suspicion d'hyperaldostéronisme documentée par les anomalies biologiques décrites, il convient de réaliser un angioscanner avec coupes millimétrées centrée sur les surrénales. L'imagerie pathologique montre :

- soit une formation arrondie hypodense unilatérale d'environ 1 à 2 cm : il s'agit alors d'un adénome de Conn (figure 2),

- soit un épaissement bilatéral des surrénales, micro- ou macronodulaire : il s'agit dans ce cas d'une hyperplasie idiopathique des surrénales.

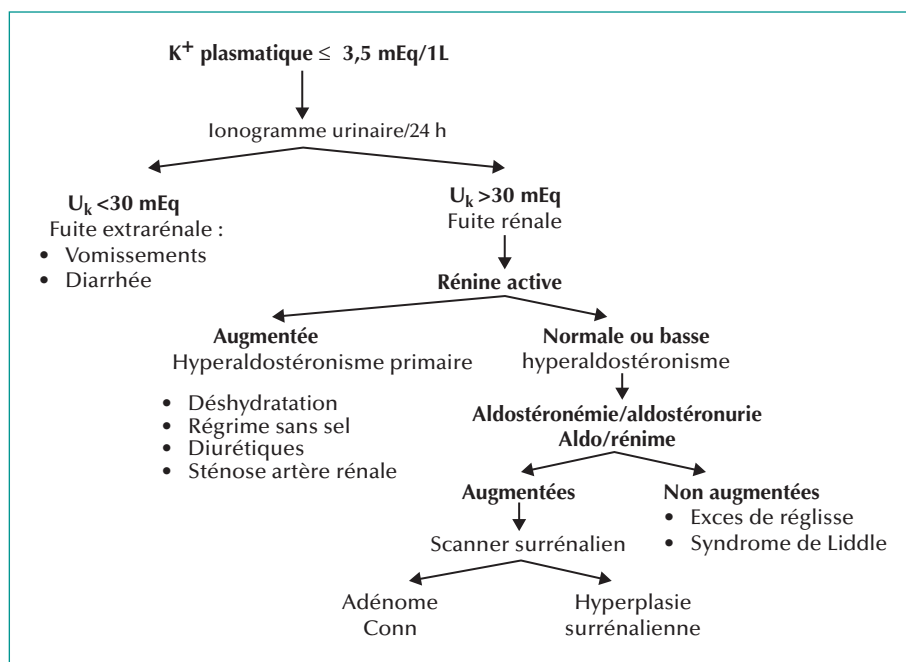


Figure 1. Arbre décisionnel devant une HTA avec hypokaliémie.

Tableau 5. Valeurs normales indicatives des dosages de la rénine plasmatique de l'aldostéronémie, du rapport aldostéronémie/rénine et de l'aldostéronurie.

	Debout	Couché
Rénine active	6-40 ng/L	6-20 ng/L
Aldostéronémie	35-300 ng/L	15-150 ng/L
Aldostérone/rénine	< 23 pg/mL (64 pmol/L)	
Aldostéronurie	3-20 µg/24 h	

L'ultime étape du diagnostic peut passer par la démonstration d'une latéralisation de l'hypersécrétion d'aldostérone. Il faut alors procéder à un cathétérisme des veines surrenaliennes pour doser simultanément l'aldostérone et le cortisol à droite et à gauche. L'hypersécrétion est latéralisée quand elle est multipliée par quatre d'un côté par rapport à l'autre. Cette technique n'est pas pratiquée dans tous les centres car elle expose à des complications telle la thrombose des veines surrenaliennes avec nécrose de la glande.

Les autres causes d'hyperaldostéronismes

Le corticosurrénalome est une tumeur maligne de la glande surrenalienne – au contraire de l'adénome de Conn, qui est bénin. Cette tumeur sécrète habituellement du cortisol et, plus rarement, de l'aldostérone. Le corticosurrénalome peut induire une HTA avec hypokaliémie. Très agressive, cette tumeur relève d'un traitement chirurgical et d'une chimiothérapie complémentaire. La prise en charge relève de centres de référence.

Consommée en excès, la réglisse peut induire un pseudo-hyperaldostéronisme avec HTA et hypokaliémie (figure 1). L'acide glycyrrhizique est un principe actif

(saponine) de la réglisse qui possède une activité minéralocorticoïde et peut induire une rétention hydrosaline et une fuite potassique. Le tableau biologique est celui d'une hypokaliémie, d'une rénine plasmatique basse mais sans augmentation de l'aldostérone. L'interrogatoire permet de retrouver l'excès d'apport en réglisse qui peut être masqué (patis sans alcool par exemple).

Les formes familiales d'hyperaldostéronisme représentent 10 % des cas [10]. Il s'agit de formes familiales autosomiques dominantes. Ces formes comprennent le *glucocorticoid remediable aldosteronism* (GRA), le syndrome de Liddle et le syndrome de Gordon. Le GRA est un hyperaldostéronisme suppressible par la dexaméthasone. Le tableau du GRA est celui d'une HTA précoce (< 40 ans) associée à une hypokaliémie modérée et inconstante, une rénine plasmatique basse et une aldostéronémie élevée. Le syndrome de Liddle se manifeste par une hypokaliémie, une rénine plasmatique basse et une aldostéronémie abaissée. Le syndrome de Gordon se traduit par une kaliémie normale ou élevée, une rénine plasmatique basse et une aldostérone élevée.

Traitement des hyperaldostéronismes

Le traitement des hyperaldostéronismes repose sur l'utilisation des médicaments antiminéralocorticoïdes et peut faire appel à la chirurgie de la glande surrenale. Les antiminéralocorticoïdes comprennent la spironolactone (Aldactone[®]) et l'éplérénone (Inspra[®]). Leur action est médiée par la fixation du principe actif sur le récepteur intranucléaire de l'aldostérone, qui induit l'inhibition de la synthèse des protéines issues de l'activation du récepteur telles que les protéines canalaire, entraînant la réabsorption du sodium et l'excrétion du potassium au niveau tubulaire. La posologie recommandée de la spironolactone dans la prise en charge des hyperminéralocorticismes

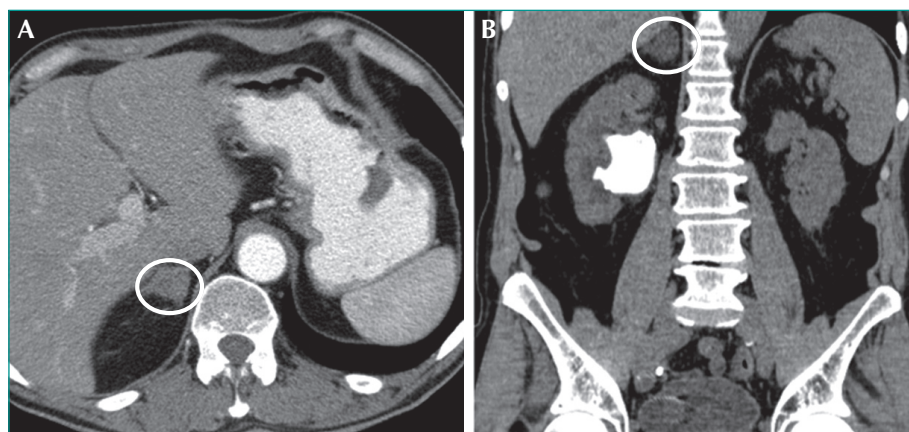


Figure 2. Angioscanner centré sur les glandes surrenales, coupe transversale (A) et coupe coronale (B). Adénome de Conn d'un diamètre de 20 mm (cercle) de la glande surrenale droite.

est de 1 à 2 mg/kg. À ces doses, la spironolactone entraîne des effets indésirables de nature endocrinienne consistant par exemple en une gynécomastie douloureuse chez l'homme. L'éplérénone, plus spécifique du récepteur aux minéralocorticoïdes, constituerait une alternative à la spironolactone mais, pour des raisons liées à son mode de commercialisation, ce médicament n'est pas été remboursé dans le cadre de l'HTA. La spironolactone est indiquée dans la prise en charge initiale des adénomes de Conn et des hyperplasies surrénaliennes. La chirurgie par voie coelioscopique de la surrénale peut être indiquée chez les patients porteurs d'un adénome de Conn. La chirurgie est d'autant plus efficace que le patient est opéré jeune et que l'HTA n'est pas trop ancienne.

Phéochromocytome et paragangliome

Généralités

Le phéochromocytome est une tumeur développée aux dépens des cellules chromaffines de la medullosurrénale ; cette tumeur sécrète des catécholamines et entraîne ainsi une HTA [10, 12, 13]. Il s'agit d'une affection rare, concernant un individu sur 100 000 et une HTA sur 1 000. Les phéochromocytomes sont parfois de localisations ectopiques, prenant alors le nom de paragangliomes. Lorsqu'un paragangliome sécrète une catécholamine, il entraîne une HTA et est dit fonctionnel – par opposition aux paragangliomes non fonctionnels (c'est-à-dire non sécrétants) et n'entraînant pas d'HTA. Schématiquement, un phéochromocytome peut se développer au niveau de la surrénale ou des ganglions sympathiques ou parasympathiques paravertébraux. Les paragangliomes intrathoraciques ou abdominopelviques dérivent du tissu sympathique, sécrètent de la noradrénaline ou de l'adrénaline et sont fonctionnels, induisant une HTA. Les paragangliomes développés aux dépens du glomus carotidien (tumeur glomique) ne sont pas fonctionnels et n'entraînent pas d'HTA. Les paragangliomes fonctionnels sont classiquement situés dans la région de l'émergence du tronc cœliaque (organe de Zuckerkandl), dans la zone paravésicale ou dans le hile rénal. Ils sont paracardiaques dans le médiastin. Faute d'une prise en charge spécifique, le phéochromocytome est une affection spontanément mortelle par HTA maligne ou troubles du rythme cardiaque. Par ailleurs 10 % des phéochromocytomes seraient malins et 20 % des phéochromocytomes étiquetés bénins récidiveraient à dix ans. L'enquête génétique s'avère ainsi nécessaire car 30 % des phéochromocytomes correspondraient à des formes familiales.

L'expression clinique des phéochromocytomes est polymorphe. Dans sa forme classique le phéochromocytome entraîne des céphalées (HTA), des palpitations (tachycardie) et des sueurs (effets vasogéniques des catécholamines) : c'est la triade de Ménard. Cependant,

les symptômes peuvent varier et comprendre également, selon les cas, des accès hypertensifs et de sévères hypotensions, des formes simulant une cardiomyopathie (HTA et tachycardie ou troubles du rythme supraventriculaire), une hyperglycémie, voire des formes pseudo-psychiatriques. Certains patients présentent les taches café au lait ou les neurofibromes de la maladie de Von Recklinghausen, une neurofibromatose de type I. Enfin, le diagnostic de phéochromocytome est parfois le résultat de la découverte fortuite d'une tumeur surrénalienne lors d'un examen d'imagerie (4 % des incidentalomes, 25 % des phéochromocytomes).

Diagnostic biologique

Le diagnostic de phéochromocytome est porté sur la convergence d'anomalies biochimiques et de l'imagerie. Le dosage plasmatique des catécholamines libres a une valeur diagnostique médiocre, la libération des catécholamines étant imprévisible et pouvant être provoquée chez un sujet normal par de nombreux stimuli (effort, peur, surprise). Le dosage de leurs métabolites de transformation hépatique, les métanéphrines, a une plus grande valeur diagnostique. Ainsi, l'augmentation de la normétanéphrine ou de la métanéphrine, respectivement métabolite de la noradrénaline et de l'adrénaline, ont une sensibilité proche de 100 % et une spécificité comprise entre 82 et 96 % [13].

Le dosage des catécholamines urinaires nécessite que celles-ci soient recueillies sur urines acidifiées, sous peine d'être dégradées. Un rapport métanéphrines urinaires totales sur créatinurie (mmol/mmol) > 0,354 a une sensibilité et une spécificité avoisinant 100 %. La prise de médicaments ou de toxiques peut interférer avec le dosage des métanéphrines : interférences chromatographiques par similarité de structure pour le paracétamol, la levodopa ou les sympathomimétiques (dobutamine, salbutamol, etc.) ; interférences pharmacologiques pour les médicaments stimulant la production des catécholamines (amphétamines, cocaïne, etc.), les médicaments inhibant la recapture des catécholamines (antidépresseurs) ou modifiant le métabolisme des catécholamines, tels que les inhibiteurs de monoamine oxydase [12].

Le dosage de la chromogranine plasmatique est intéressant pour le diagnostic des tumeurs neuroendocrines, dont les phéochromocytomes. Il y a cependant une interférence de dosage en cas de prise concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons ou de toute pathologie induisant une augmentation de la gastrinémie. Le dosage de la chromogranine est un bon examen de suivi des phéochromocytomes et notamment du dépistage des récidives ou de l'évolution vers la malignité.

Le diagnostic radiologique comprend la réalisation d'un scanner surrénalien voire d'un scanner corps entier, alternativement d'une IRM, d'une scintigraphie à l'iobenguane (MIBG) ou à l'octroéptide, voire la réalisation

d'un PET-scanner à la fluorodopa (F-dopa) pour le dépistage des localisations atypiques ou des métastases.

Enquête génétique

L'enquête génétique doit être réalisée même en l'absence d'antécédents familiaux. En effet, 30 % des phéochromocytomes correspondraient à des formes familiales [10, 12, 13]. Les formes héréditaires comprennent les neurofibromatoses de type 1 (maladie de Von Recklinghausen) correspondant à une mutation du gène *NF1*. Le tableau clinique comprend une HTA, des taches cutanées café au lait, localisées dans le dos, et des neurofibromes. La maladie de Von Hippel Lindau comprend une HTA associée à des troubles neurologiques d'origine centrale et des anomalies rénales. La mutation touche le gène *VHL*. Les tumeurs endocriniennes multiples de type 2 (MEN2) incluent les tumeurs à stroma amyloïde de la thyroïde, les tumeurs parathyroïdiennes et les tumeurs carcinoïdes du grêle. Enfin, les formes héréditaires de phéochromocytome ou de paragangliome de démembrement plus récent associent une HTA à une mutation du gène de la succinate déshydrogénase (SDH). La recherche d'anomalies génétique a une valeur diagnostique et pronostique. Ainsi, certaines mutations du gène de la SDH (SDHB) multiplient le risque de récurrence ou le risque de malignité de la tumeur.

Traitement

Le traitement du phéochromocytome est toujours chirurgical. Une préparation médicale par alpha- et bêtabloquants est indispensable. La régression de l'HTA est habituelle après traitement radical. Le caractère bénin d'un phéochromocytome ne peut être établi qu'à partir du suivi évolutif, aidé le cas échéant par l'enquête génétique [13]. La surveillance doit être annuelle, comprenant l'examen clinique et le dosage des métanéphrines urinaires, complétés en cas de doute par la réalisation d'examens d'imagerie.

Le syndrome de Cushing et autres hyper(gluco)corticismes

Généralités

Le cortisol est une hormone stéroïde élaborée par le cortex surrénalien. Sa sécrétion est sous commande hypophysaire, par l'intermédiaire de l'hormone corticotrope (ACTH). La sécrétion du cortisol suit un cycle nyctéméral. Sa sécrétion est maximale le matin à 8 h 00 et minimale entre 0 et 4 h 00 du matin. L'excès de sécrétion du cortisol entraîne le syndrome, de Cushing qui rassemble des anomalies cliniques caractéristiques. Le syndrome de Cushing est rare : un cas sur un million de sujets et par an. Il

est rarement révélé par une HTA isolée, et plutôt par des anomalies cliniques comprenant une prise poids avec répartition faciotronculaire des graisses (bosse de bison), une érythrose du visage, des vergetures pourpres, une amyotrophie des racines et notamment des cuisses, un hypogonadisme, une dysménorrhée, des troubles thymiques, une asthénie, un diabète ou une hypokaliémie.

Le syndrome de Cushing peut correspondre à différentes entités pathologiques ACTH-dépendantes ou non. La maladie de Cushing est liée à la présence d'un microadénome hypophysaire sécrétant de l'ACTH et induisant une hypercortisolémie. Les adénomes surrenaliens bénins et le corticosurrénalome malin sont ACTH-indépendants. Le syndrome de Cushing peut être la conséquence d'une sécrétion ectopique d'ACTH caractéristique des syndromes paranéoplasiques des cancers du poumon, du pancréas, des phéochromocytomes malins ou des cancers médullaire de la thyroïde.

Diagnostic biologique

La cortisolémie mesure le cortisol libre et le cortisol lié à la CBG (pour *cortisol binding globulin*). La mesure doit tenir compte du cycle nyctéméral de la sécrétion du cortisol : les prélèvements sont en règle pratiqués à 7 h 00 et à 19 h 00 ou à 20 h 00 [14]. Pour des raisons pratiques et pour éviter les ponctions veineuses itératives, on réalise habituellement le dosage de l'ACTH en même temps que celui du cortisol. Le cortisol libre peut être mesuré dans la salive. La sensibilité du dosage serait excellente. La cortisolurie est mesurée dans les urines recueillies sur 24 h. La sensibilité du dosage est comprise entre 95 et 100 %. Une augmentation supérieure à trois fois la normale certifie l'hypercorticisme pathologique. En deçà, le diagnostic d'un pseudo-hypercorticisme peut se discuter, notamment chez les patients obèses.

Les tests de freination reposent sur le dosage du cortisol concomitamment à l'administration de dexaméthasone. Dans le test de freination minute, 1 mg de dexaméthasone est administrée à 0 h 00. La cortisolémie est mesurée par un prélèvement à 8 h 00 le matin. Le test est considéré comme anormal si la cortisolémie est supérieure à 50 ng/mL selon les normes du laboratoire. Ce test de réalisation facile peut néanmoins être perturbé par la prise concomitante d'une contraception œstroprogestative ou d'une molécule inductrice enzymatique. Le test de freinage faible comprend l'administration de 2 mg de dexaméthasone par jour pendant deux jours et le dosage de la cortisolurie des 24 h à J2. Il s'agit d'un test jugé plus spécifique mais plus délicat de réalisation, à réserver en deuxième intention si le test minute est négatif.

L'étape suivante du diagnostic étiologique consiste à explorer la commande centrale de la sécrétion du cortisol par le dosage de l'ACTH. Celui-ci est, en règle, réalisé conjointement au dosage du cortisol plasmatique. En cas

d'élévation de l'ACTH, en faveur du diagnostic de maladie de Cushing, il est possible de réaliser un freinage de la sécrétion d'ACTH par la dexaméthasone, la corticolibérine (CRH) ou le Minirin®. Le scanner ou l'IRM cérébrale recherchera un microadénome hypophysaire. Si l'ACTH est abaissée, l'imagerie des surrénales permet d'éliminer un adénome ou un corticosurrénales. Dans les situations intermédiaires, un test de freinage peut s'intercaler avant l'imagerie.

Autres causes d'hypertension artérielle endocrinienne

Rarissimes, les tumeurs à rénine sont localisées au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire rénal. Ces tumeurs sécrètent de la rénine ou de la prorénine et induisent un tableau d'hyperaldostéronisme secondaire avec hypokaliémie. Le diagnostic est porté grâce au scanner et le traitement est chirurgical. L'acromégalie se caractérise par des anomalies acquises de la taille touchant les extrémités (visage, mains et pieds), une HTA et une cardiopathie hypertrophique. Les dysthyroïdies, hyper- ou hypothyroïdies, s'accompagnent fréquemment d'HTA, justifiant pour certains la réalisation systématique d'une TSH-US dans le bilan d'une HTA. L'hyperparathyroïdie peut s'accompagner d'une HTA, justifiant pour certains le dosage systématique du calcium devant une HTA.

Conclusion

Le bilan biochimique d'une HTA est d'abord limité aux dépistages d'anomalies permettant d'orienter la démarche diagnostique, d'affiner le risque cardiovasculaire global et d'estimer le retentissement sur les organes cibles. Une hypokaliémie en dehors de la prise d'un diurétique oriente vers le diagnostic d'hyperaldostéronisme, possiblement primaire et relatif à un adénome, ou d'hyperplasie surrénalienne. Le phéochromocytome est une cause rare d'HTA authentifiée par une élévation des métanéphrines dans le plasma et les urines. Le syndrome de Cushing combine une HTA et des anomalies morphotypiques. Le dosage du cortisol et celui de l'ACTH permettent de localiser le siège de l'anomalie.

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Blacher J, Halimi JM, Hanon O, et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. *Ann Cardiol Angeiol* 2013 ; 62 : 132-8.
2. American College of Cardiology. Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2017 ; S0735-1097(17) 41517-8.
3. Perrine AL, Lecoffre C, Blacher J, Olié V. L'hypertension artérielle en France : prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolution depuis 2006. *Bull Epidemiol Hebd* 2018 ; 10 : 170-9.
4. *Prévalence standardisée sur l'âge de la population européenne (Eurostat, population EU 27, 2010)*. Champ : France entière (hors Mayotte). Sources : Sniiram (Cnamts), statistiques démographiques : INSEE.
5. http://web.pasteur-lille.fr/fr/recherche/u744/resultat/dossier_presse_monalisa.pdf (dernière consultation en janvier 2018).
6. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC), the European Society of Hypertension (ESH). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018 ; 39 : 3021-3104.
7. *Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2*. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/consultee_le_13_d%C3%A9cembre_2017.pdf (consultée le 13 décembre 2017).
8. *Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge*. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-dir4/fiche_memo_dyslipidemies_v2.pdf (consultée le 13 décembre 2017).
9. *Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique*. <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012.pdf> (consultée le 13 décembre 2017).
10. Al-Salameh A, Cohen R, Chanson P, Plouin PF. Données récentes sur l'hypertension endocrine. *Ann Endocrinol* 2012 ; 73 : S26-35.
11. Amal L, Baguet JP, Bardet S, et al. SFE/SFHTA/AFCE primary aldosteronism consensus: introduction and handbook. *Ann Endocrinol* 2016 ; 77 : 179-86.
12. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2016 ; 174 : G1-0.
13. Rouaix-Emery N, Tierny-Fontalirand C, Cardot-Bauters C, Carnaille B, Wemeau JL, d'Herbomez M. Le diagnostic biologique de phéochromocytome en 2014. *Ann Biol Clin* 2014 ; 72 : 7-13.
14. Raff H. Cushing syndrome: update on testing. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015 ; 44 : 43-50.