

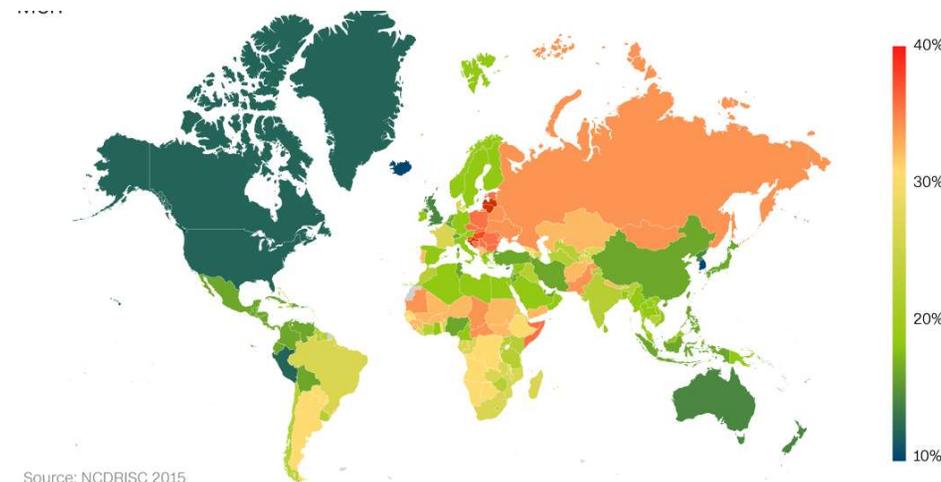
Rôle du laboratoire dans le diagnostic de l'hypertension artérielle secondaire

Louisiane Courcelles
31/06/2023



Hypertension artérielle

Une problématique de santé publique



Epidémiologie :

Prévalence mondiale en 2019 de 21,8%
1,16 millions de morts / an
Morbidité ++

Définition :

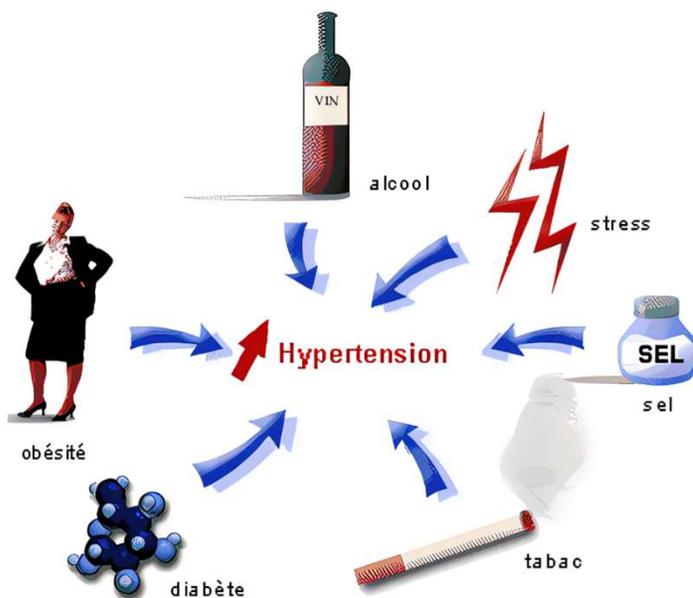
Pression artérielle systolique : ≥ 130 mmHg
Pression artérielle diastolique ≥ 80 mmHg



Hypertension artérielle

HTA essentielle (85%)

Aucune cause spécifique identifiée



HTA secondaire (15%)

Cause secondaire	HTA	HTA résistante
SAOS	>5–15%	>30%
Maladies du parenchyme rénal	1.6–8.0%	2–10%
Maladies réno-vasculaires	1.0–8.0%	2.5–20%
Hyperaldostéronisme primaire	1.4–10%	6–23%
Maladie Thyroïdienne	1–2%	1–3%
Syndrome de Cushing	0.5%	<1.0%
Pheochromocytomes et Paragangliomes	0.2–0.5%	<1%
Coarctation de l'aorte	<1%	<1%

Adapté de Stefano et al.

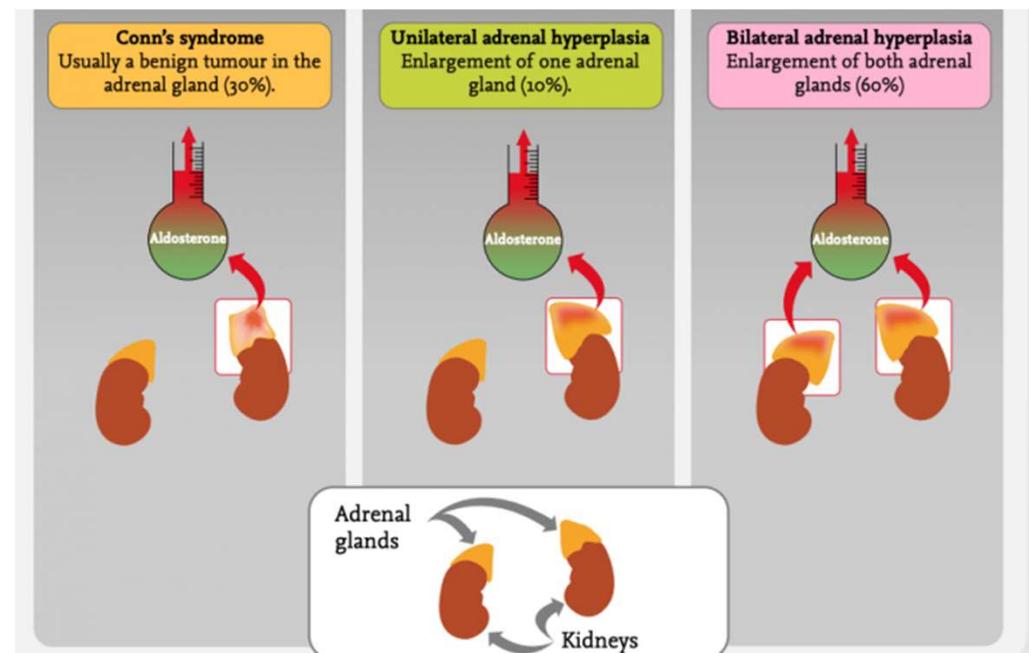
Rôle du laboratoire

1. Hyperaldostéronisme Primaire
2. Causes réno-vasculaires
3. Pheochromocytomes et Paragangliomes
4. Syndrome de Cushing

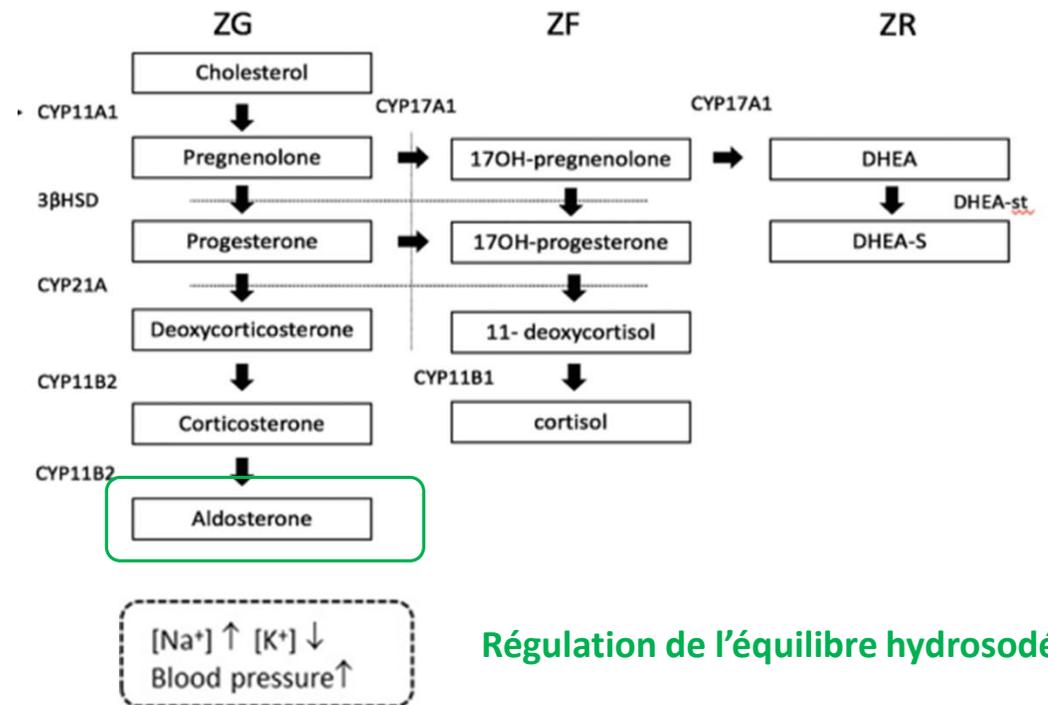
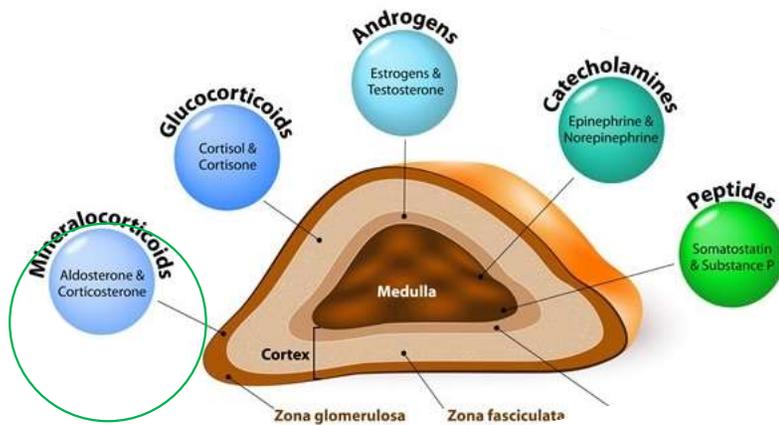
1. Hyperaldostéronisme primaire

Syndrome de Conn

- Production d'**aldostérone** anormalement élevée pour le statut sodique
- Causes
 - **Adénome surrénalien**
 - **Hyperplasie surrénalienne bilatérale** ou unilatérale
 - Rarement : **carcinome surrénalien** ou **hyperaldostéronisme familial**.

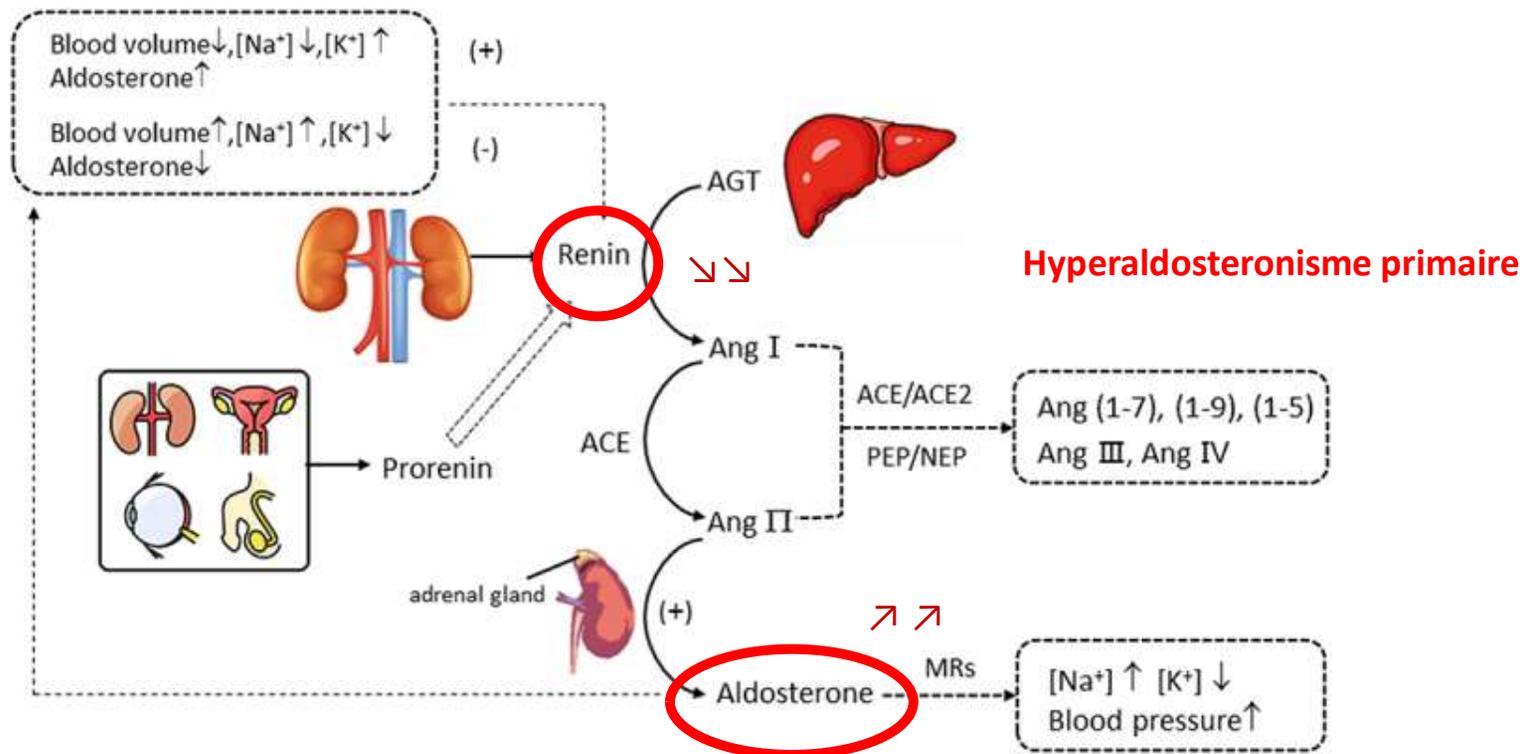


Aldostérone



Régulation de l'équilibre hydrosodé

Systeme RAA

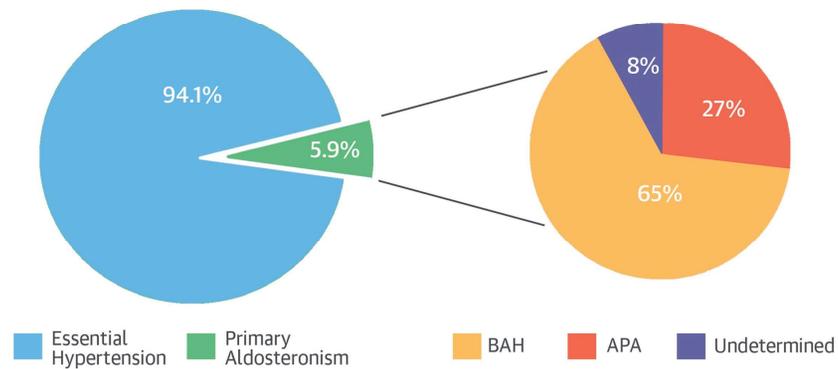


Liu Z et al. The spectrum of plasma renin activity and hypertension diseases: Utility, outlook, and suggestions. J Clin Lab Anal. 2022

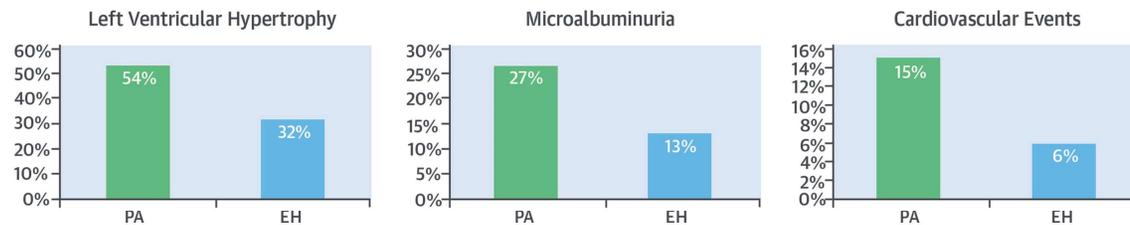
Prévalence et outcomes

CENTRAL ILLUSTRATION: Prevalence and Clinical Manifestations of PA in Patients With Hypertension

A. Prevalence of Primary Aldosteronism



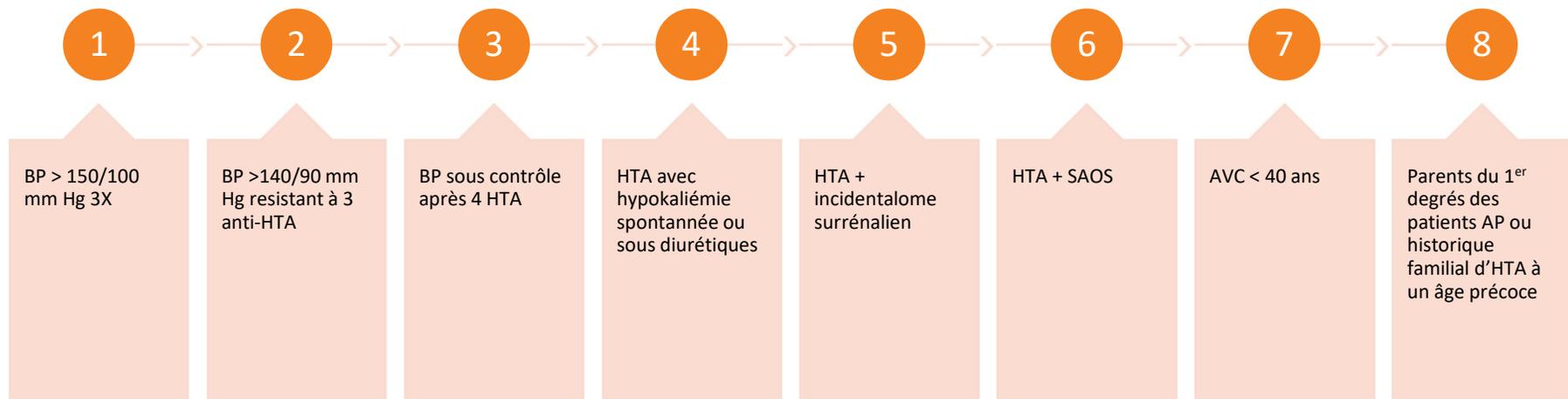
B. Target Organ Damage and Cardiovascular Events



Monticone, S. et al. J Am Coll Cardiol. 2017;69(14):1811-20.

AP : Screening

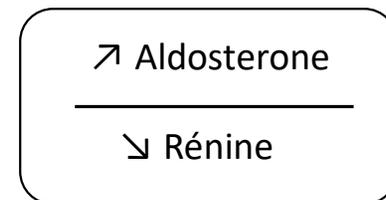
Pour qui ?



1/ Aldosterone > 14 ng/dL



2/ Ratio AR $\nearrow \nearrow$ (>2,4)



Rénine

Aspect	Activité Rénine Plasmatique (PRA)	Rénine Directe (DRC)
Mesure	Mesure l'activité de la rénine : conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I (substrat de la rénine)	Mesure directement la concentration de rénine, basé sur sa masse
Unités	ng/ml/h ou nmol/L/h	mU/L
Technique	Enzymatique (RIA, ELISA)	Immunodosage (ELISA ou CLIA)
Test	Plus lents, plus complexes et moins reproductibles que DRC	Plus rapides, plus simples et plus reproductibles que les tests PRA

Rénine Directe : précautions

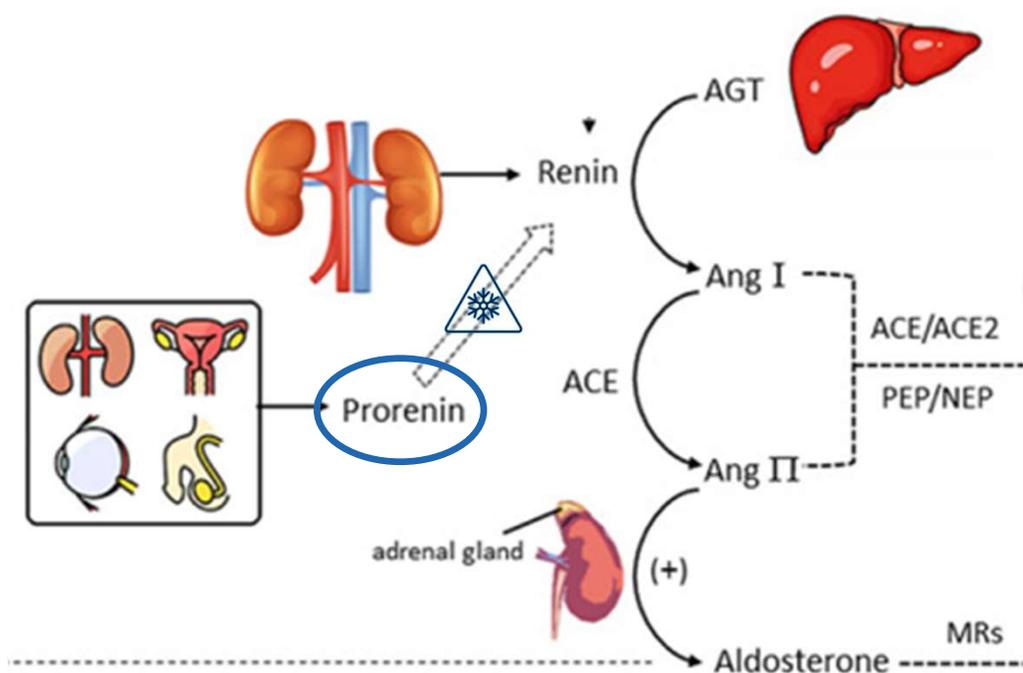
Ex : Liaison XL

Matrice :

- Uniquement EDTA !
- Sérum et Plasma hépariné ou citraté produisent des valeurs inférieures → **FAUX NEGATIFS**

Prorénine – Cryoactivation :

- Précurseur inactif de la rénine
- Concentration 10x > rénine
- Cryoactivée en rénine si maintient prolongé à 2-8°C → **FAUX POSITIFS**
- **Solution = congélation du plasma rapidement à -20°C** (après centrifugation non réfrigérée)



Limitations ARR

Table 3. Drugs and Conditions Affecting Plasma Aldosterone Concentration, Renin, and the ARR

Factor	PAC	Renin	ARR	FP rate	FN rate
Medications					
Beta-blockers	↓	↓↓	↑	↑↑	↓
Central α-2 agonists	↓	↓↓	↑	↑	↓
NSAIDs	↓	↓↓	↑	↑	↓
K ⁺ losing diuretic agents	↑	↑↑	↓	↓	↑
K ⁺ sparing diuretic agents	↑	↑↑	↓	↓	↑
ACE inhibitors	↓	↑↑	↓	↓	↑
ARBs	↓	↑↑	↓	↓	↑
Long-acting CCB	→↓	→	↓	→↓	→↑
Potassium status					

Factor	PAC	Renin	ARR	FP rate	FN rate
Hypokalemia	↓	→↑	↓	↓	↑
Potassium loading	↑	→↑	↑	↑	↓
Sodium status					
Sodium depletion	↑	↑↑	↓	↓	↑
Sodium loading	↓	↓↓	↑	↑	↓
Other conditions					
Aging	↓	↓	↑	↑	
Renal impairment	→	↓	↑	↑	↓
Pregnancy	↑	↑↑	↓	↓	↓
Renovascular	↑	↑↑	↓	↓	↑
Malignant	↑	↑↑	↓	↓	↑

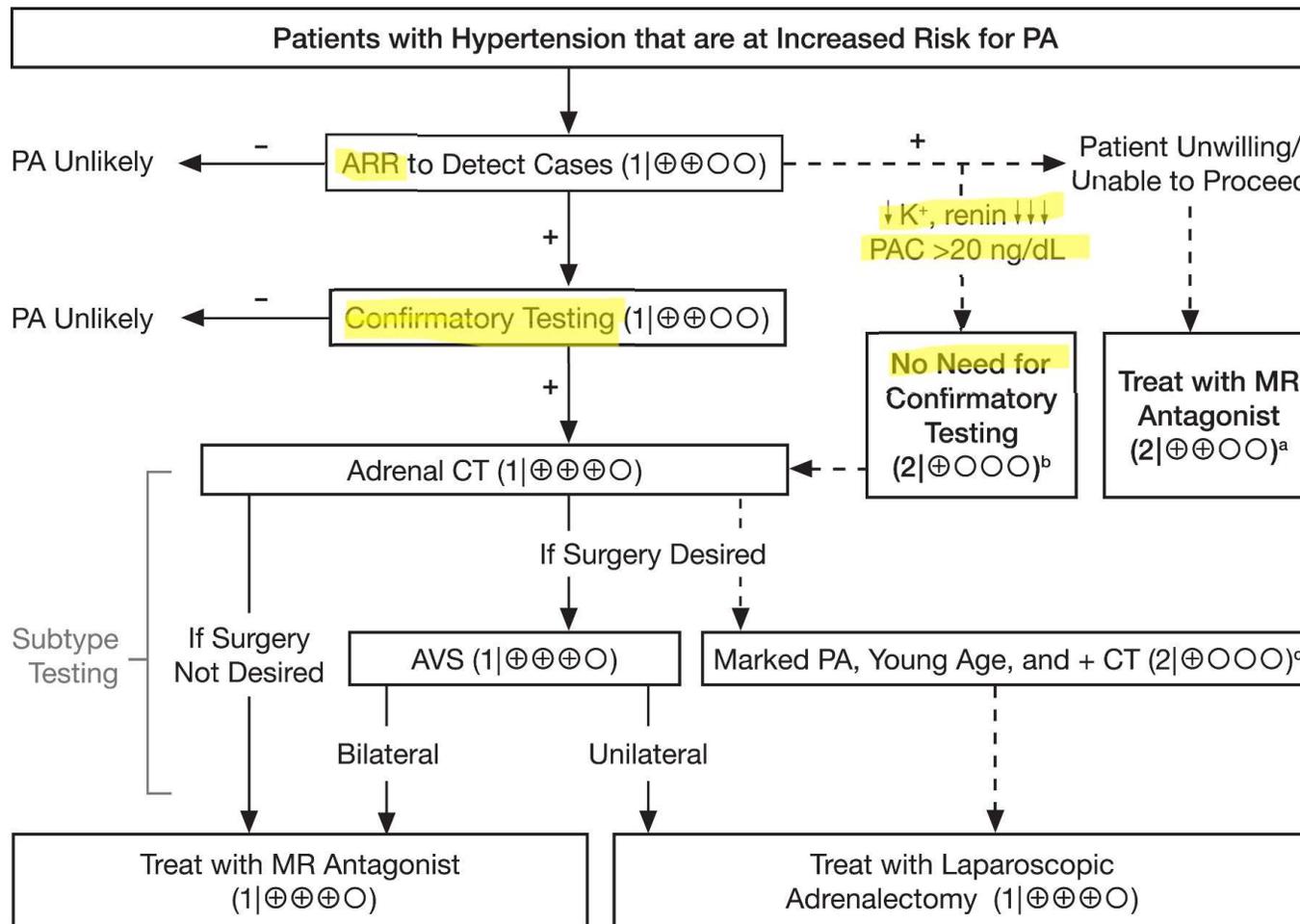
Rossi GP. Primary Aldosteronism: JACC State-of-the-Art Review

Manque de standardisation, intervalles de reference à adapter

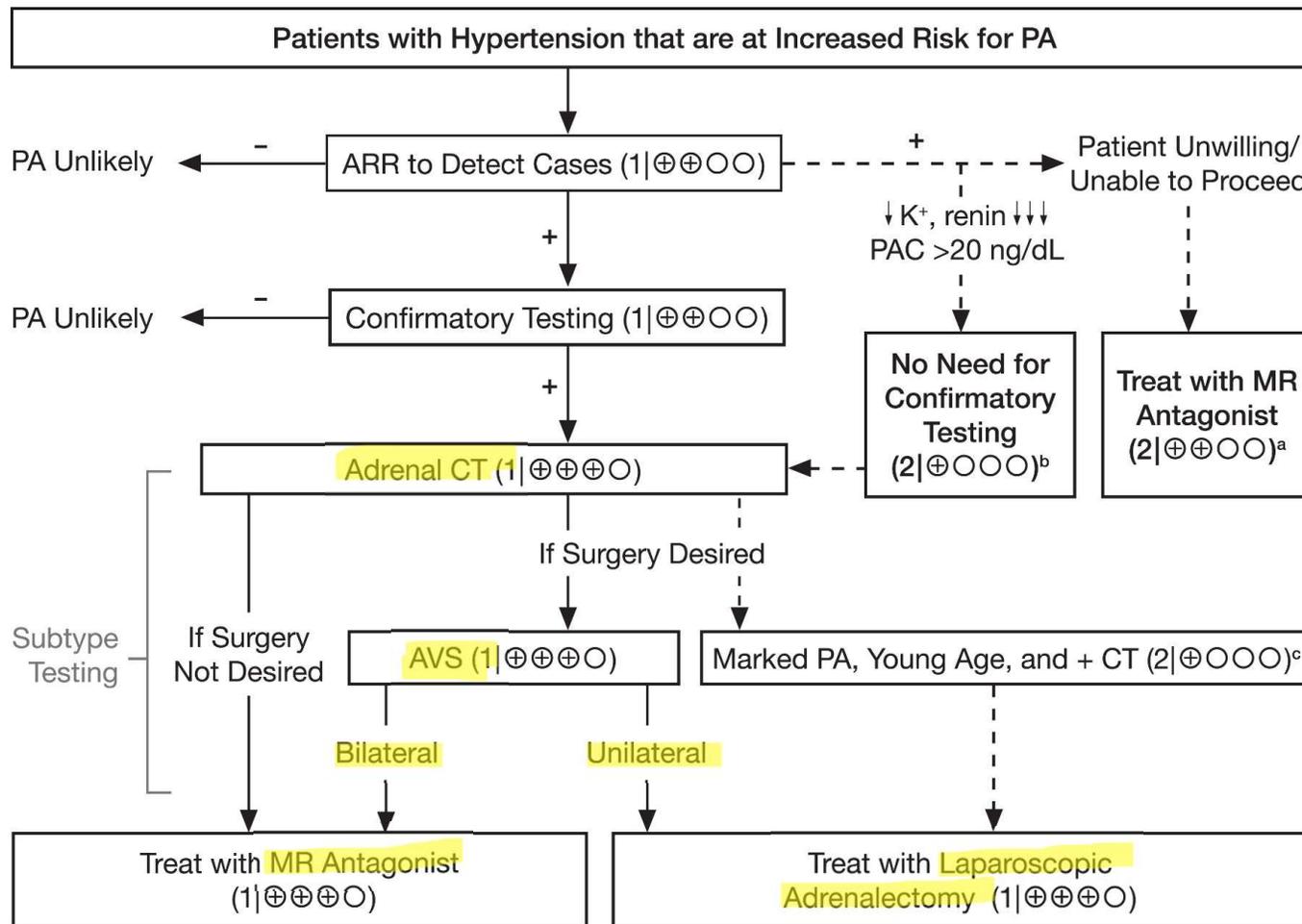
Conditions physiologiques : âge, posture, régime en sel, ..

Dosage à faire à jeun le matin (variations circadiennes)

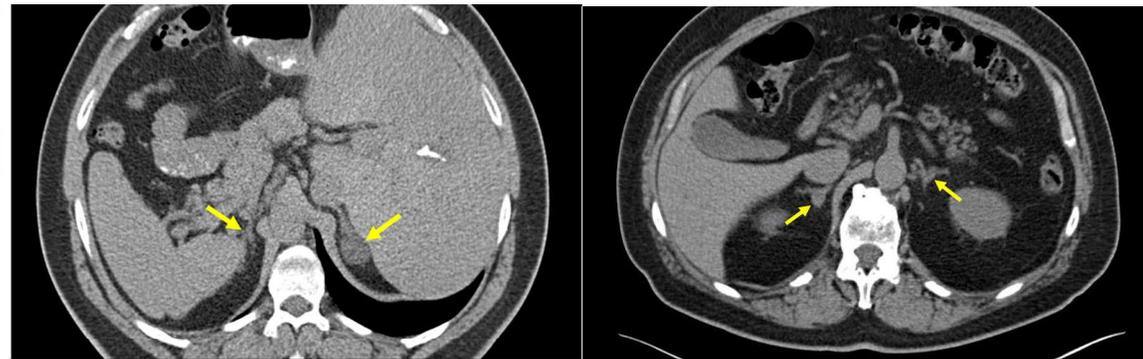
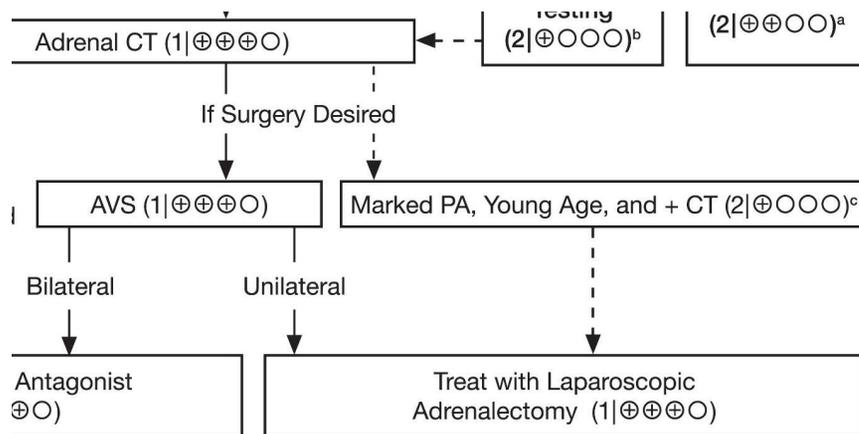
Variabilité intraindividuelle ++ : répéter 2x !



Confirmatory test		Description	End point	Cut-off for PA diagnosis	Remarks
Saline infusion test	Recumbent	4h infusion of 2L of 0.9% NaCl Recumbent position 1h before and during test	Post-infusion PAC	> 10 ng/dL PA highly likely 5-10 ng/dL PA intermediate likely < 5 ng/dL PA unlikely	Contraindicated in patients with severe uncontrolled HT, renal insufficiency, cardiac arrhythmia, heart failure, severe uncorrected hypokalemia. Seated SIT is preferred.
	Seated	4h infusion of 2L of 0.9% NaCl Seated position 30 min before and during test	Post-infusion PAC	>6 ng/dL (Australia) > 16 ng/dL (Taiwan) PA confirmed	
Captopril challenge test		25–50 mg of captopril orally after sitting for at least 1 h.	PAC and PRA 2h after captopril	PAC > 11 ng/dl and PRA remaining suppressed Or ARR > 20 ng/dL / ng/ml/h: PA confirmed	It avoids potential fluid overload in patients at risk (renal insufficiency, heart failure). Potential angioedema.
Oral sodium loading test		Sodium intake >200 mmol (6g/24h) for 3 consecutive days	Urinary aldosterone excretion 24h from morning of day 3 to morning of day 4	>12 or 14 ug/24h – PA highly likely <10 ug/24h – PA unlikely	Contraindicated in patients with severe uncontrolled hypertension, renal insufficiency, cardiac arrhythmia, heart failure, severe uncorrected hypokaliemia. 24h-urine collection inconvenient for patients and aldosterone measurement by HPLC-MS advisable.
Fludrocortisone suppression test		Every 6h for 4 days: - oral fludrocortisone 0.1 mg - slow-release KCl supplements Three times daily with meals: - slow-release NaCl supplements (30 mmol); Sufficient dietary salt	On day 4, PAC and PRA are measured at 10 a.m. (seated posture)	PAC >6 ng/dL PRA <1 ng/ml/h	Requires hospital admission, blood test several times daily



Cathéterisme Veineux Surrénalien



Adénomes unilatéraux

CVS

Réalisé par un radiologue interventionnel expérimenté

Objectif : maladie unilatérale ou bilatérale ?

CVS identifie une production
BILATERALE



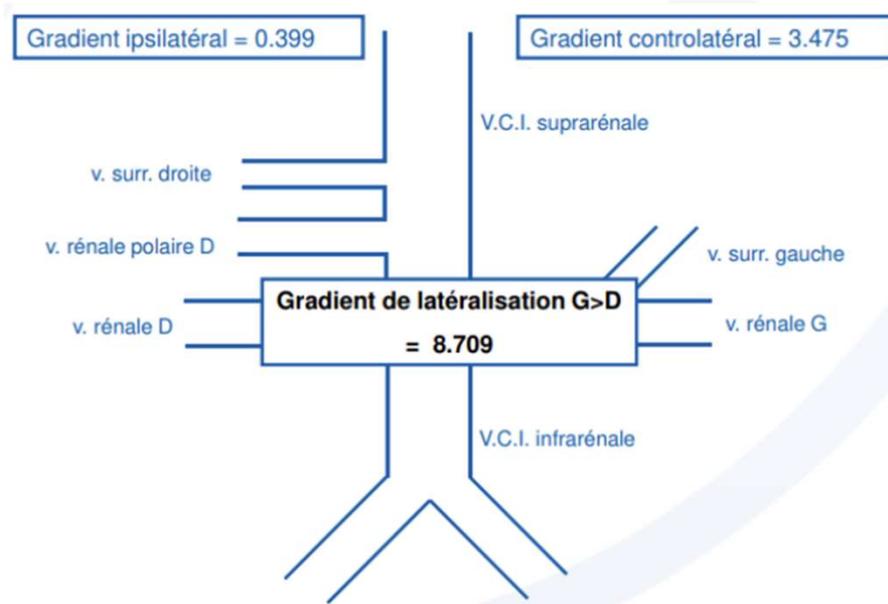
Traitement par **antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes**

CVS identifie une production
UNILATERALE



Traitement **chirurgie laparoscopique**

Cathéterisme Veineux Surrénalien



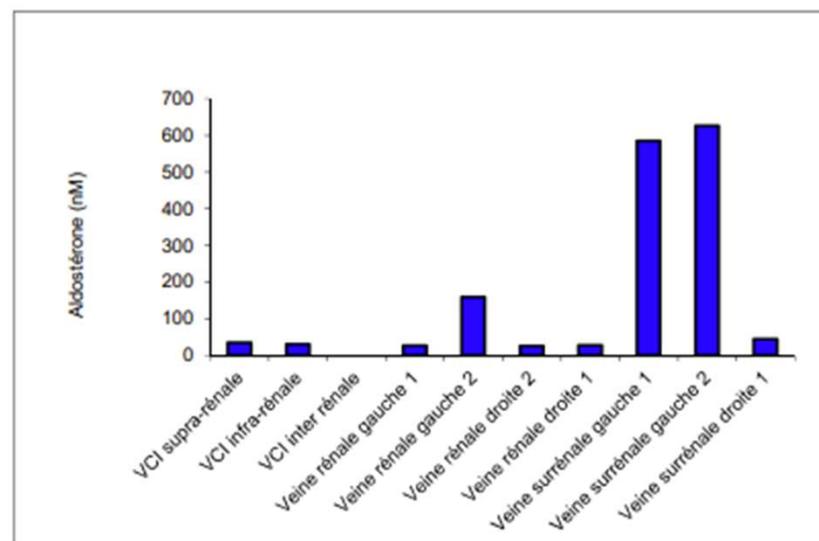
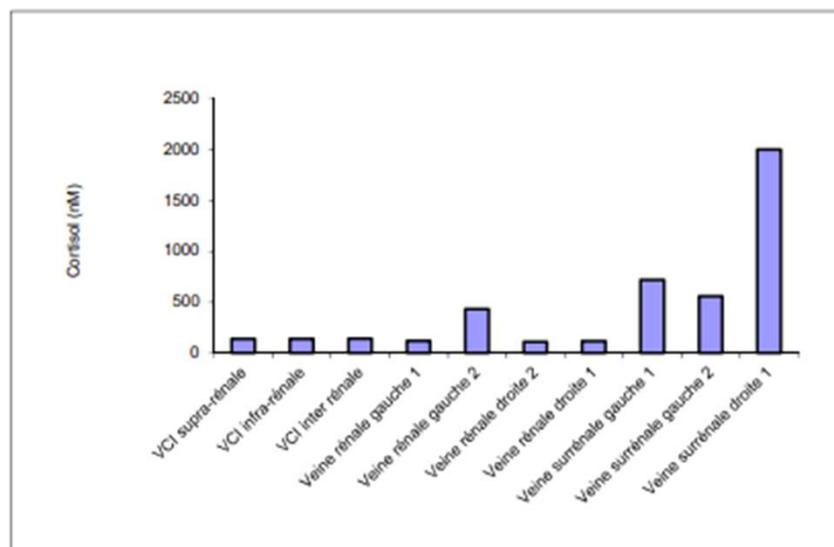
Cortisol : Gradient pour vérifier que le radiologue interventionnel a bien prélevé dans la bonne veine

$$\frac{\text{Cortisol Veine surrénalienne}}{\text{Cortisol VCI}} > 2$$

Aldosterone x 10 / Cortisol : Gradient de latéralisation. Unilatéral ou bilatéral ?

$$\frac{\text{Aldosterone X 10}}{\text{Cortisol}}$$

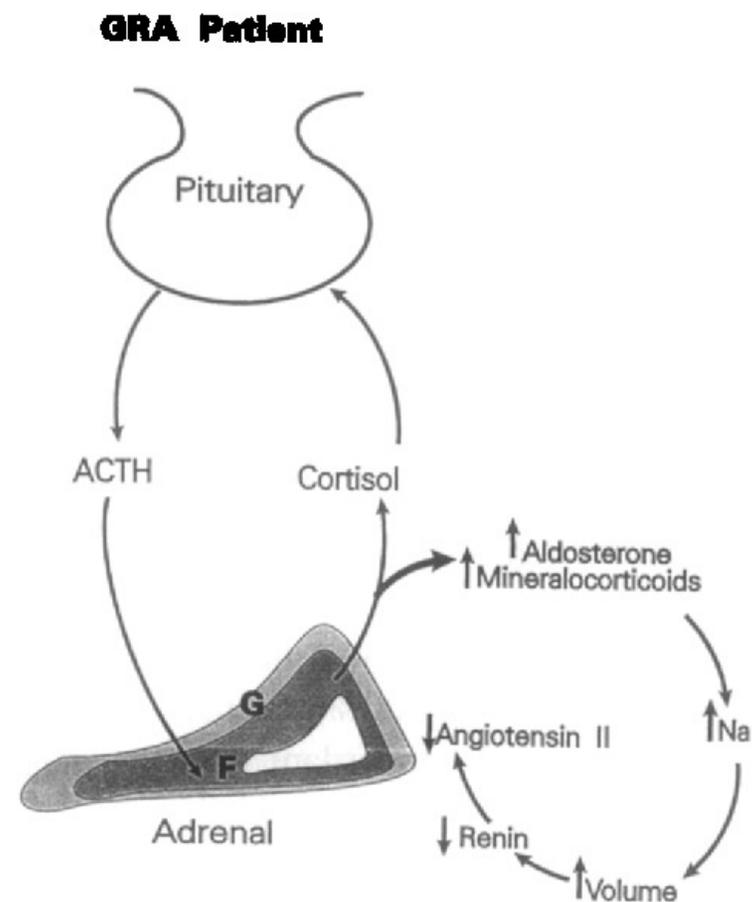
	VCI supra-rénale	VCI infra-rénale	VCI inter rénale	Veine rénale gauche 1	Veine rénale gauche 2	Veine rénale droite 2	Veine rénale droite 1	Veine surrénale gauche 1	Veine surrénale gauche 2	Veine surrénale droite 1	Veine surrénale droite 2
Cortisol (nM)	140,6	139,8	141,6	120,3	433,8	109,7	118,7	719,3	557	1999,6	1454
Aldostérone (ng/dL)	34,2	30,5		26,5	159	26	27,6	585	626,6	44,2	77,1
Aldo / cortisol	6,7	6,1	0,0	6,1	10,2	6,6	6,5	22,6	31,2	0,6	1,5



→ Adénome sécrétant à gauche

Recherche génétique

- Qui ? PA < 20 ans, antécédents familiaux
- Recherche d'hyperaldostéronisme familial de type I (FH-1) : réversible aux glucocorticoïdes
 - Fusion génétique des gènes codant pour l'aldostérone synthase et la 11 β -hydroxylase, entraînant une production excessive d'aldostérone sous le contrôle de l'ACTH.
 - Traitement : **faible dose de corticoïdes** (inhibe l'ACTH)
- FH-2 et FH-3

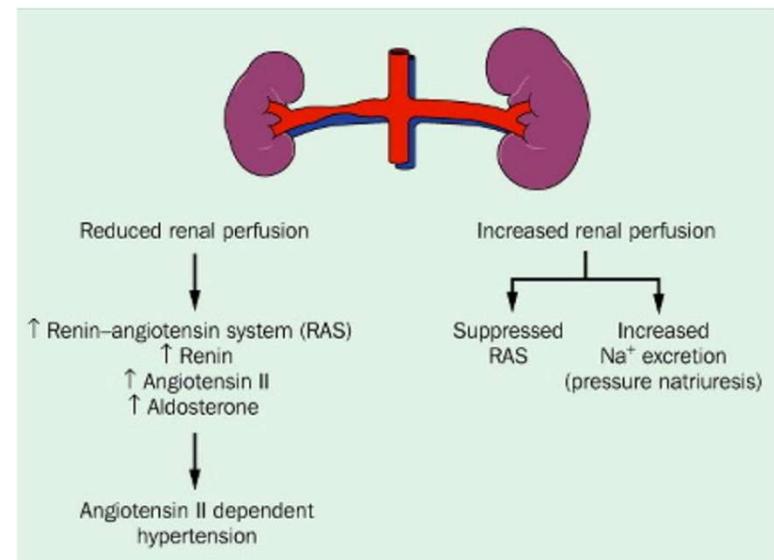


2. Causes réno-vasculaires

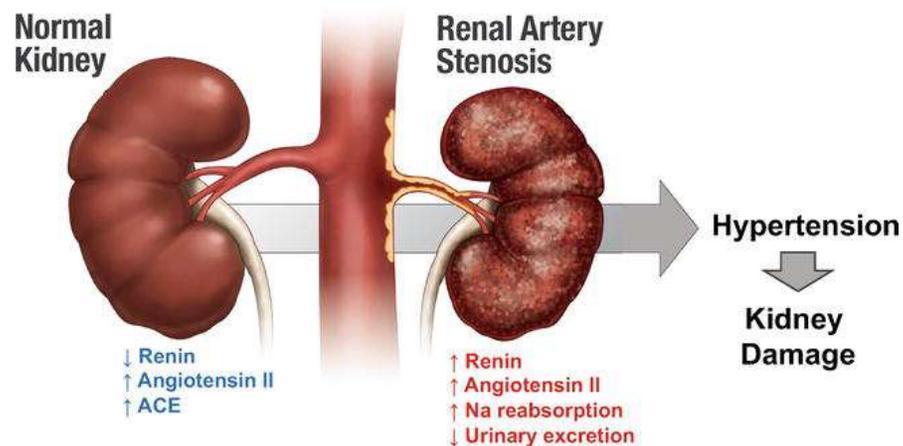
Changements anormaux dans le flux sanguin vers les reins par rétrécissement ou blocage des artères rénales par un **obstacle**

1 à 2% des patients hypertendus :

- Sténose de l'artère rénale (SAR) ← athérosclérose
- Dysplasie fibromusculaire (FMD)
- Artérites : maladie de Takayasu, anticorps antiphospholipides (APLA),...
- Compression extrinsèque d'une artère rénale
- Dissection ou infarctus de l'artère rénale
- Fibrose radique



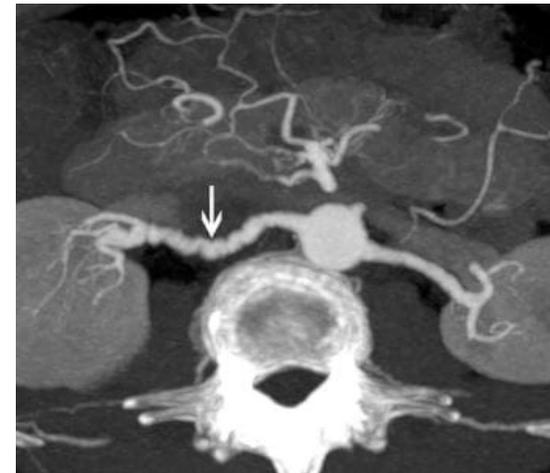
Maladie rénovasculaire



Sténose de l'artère rénale

Secondaire à l'athérosclérose (le + fréquent)

Patients > 65 ans



Dysplasie fibromusculaire

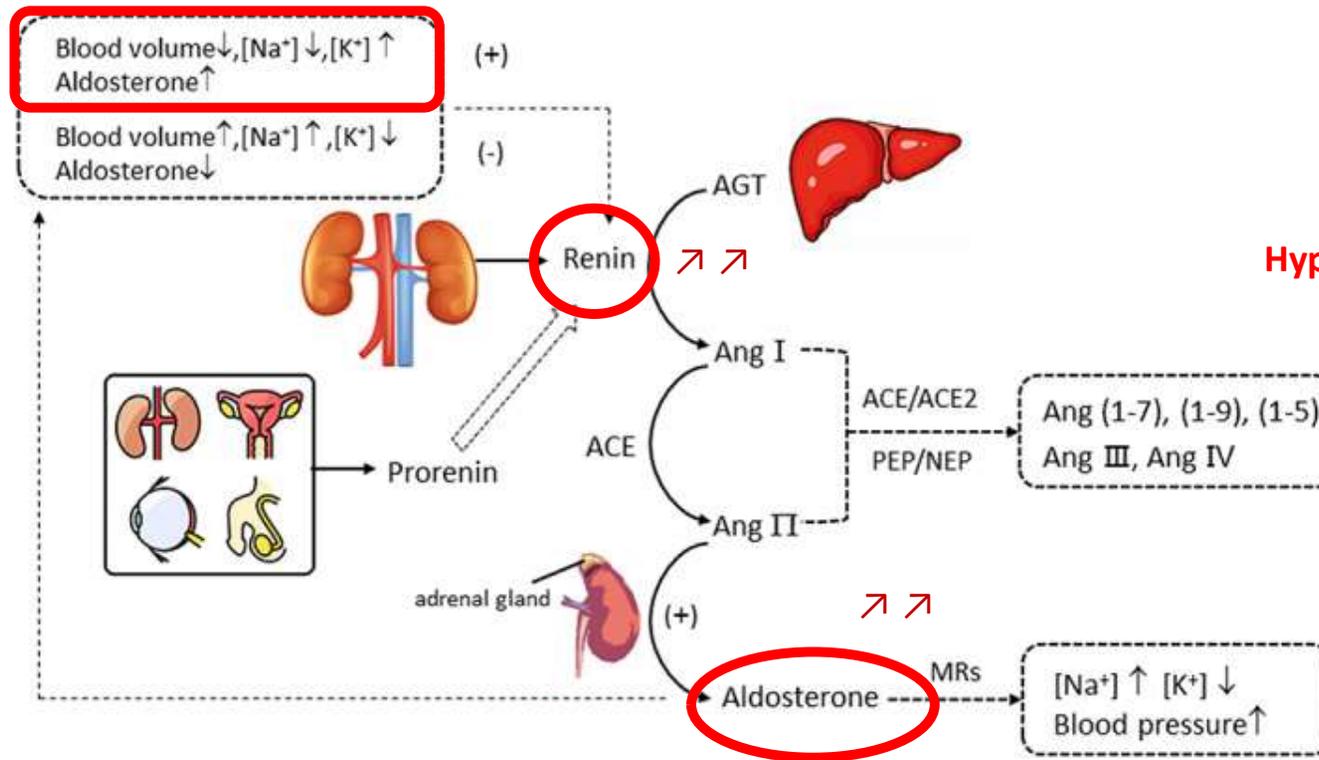
10-20% des sténoses AR

Femmes jeunes

Atteintes artérielles

La + fréquente = 2/3 distaux de l'artère rénale

Maladies réno-vasculaires

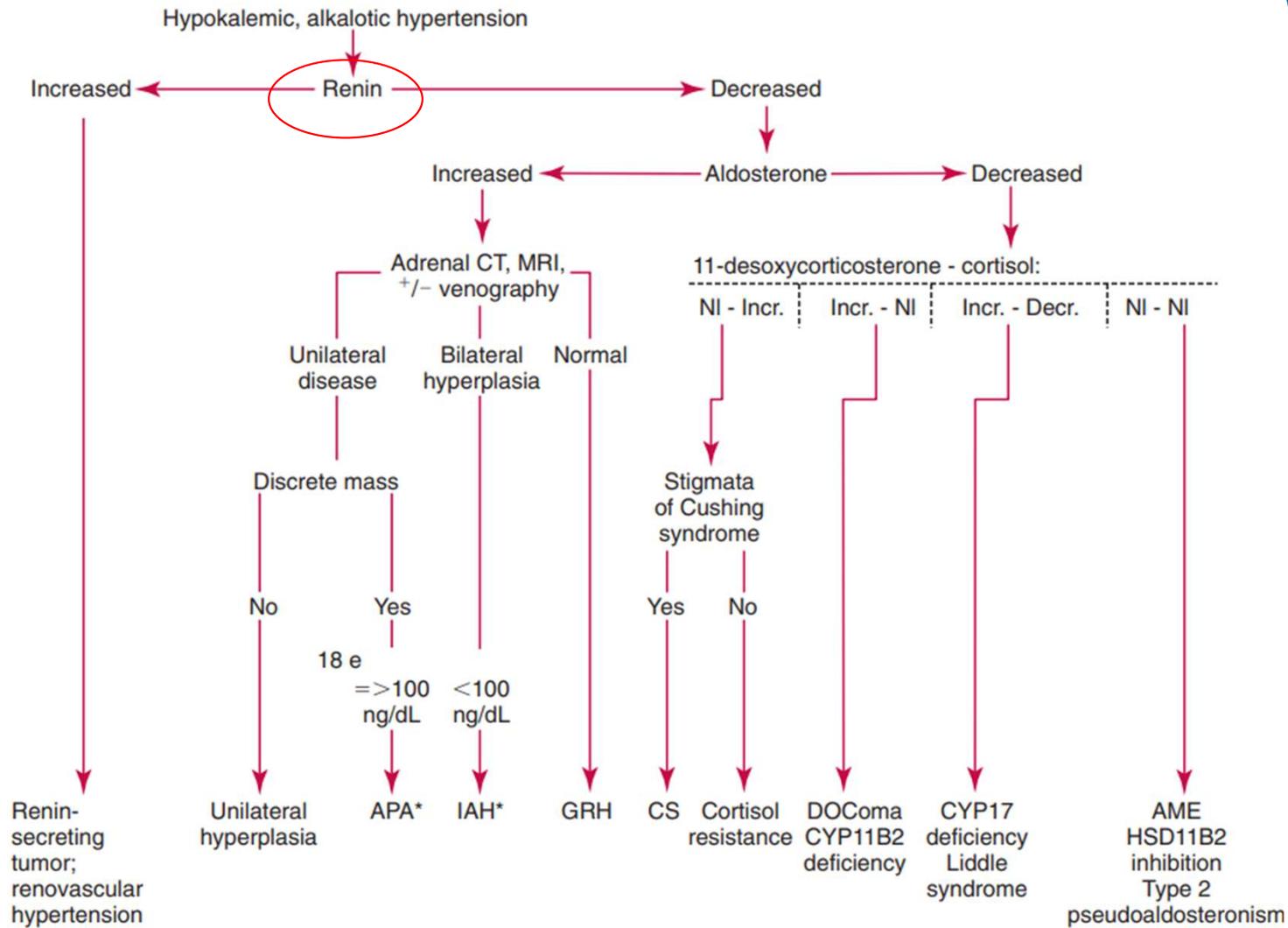


Hyperaldostéronisme secondaire

Maladie rénovasculaire

Bilan biologique

- **Analyse d'urine:** protéinurie, hématurie, cylindres (atteinte rénale, parfois récupération post-revascularisation)
- **Urée et créatinine sérique, Ionogramme :** Pour évaluer la fonction rénale de base.
- **Profil lipidique :** facteurs de risque d'athérosclérose
- **Complément et bilan auto-immun:** En cas suspecté de maladies auto-immunes affectant le système vasculaire rénal.
- **Exclure d'autres maladies :** hyperaldostéronisme, syndrome de Cushing, phéochromocytome



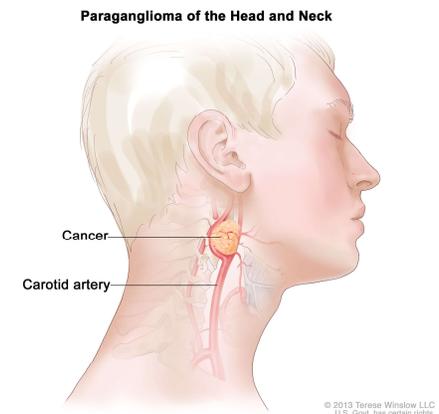
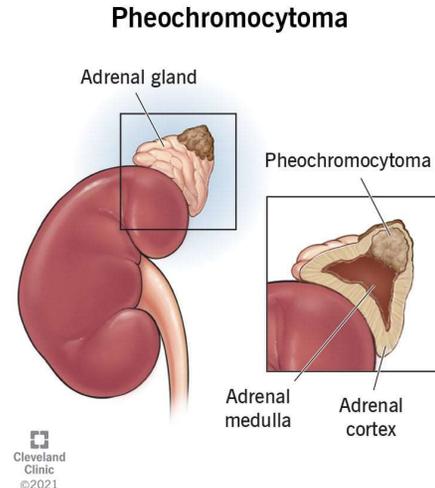
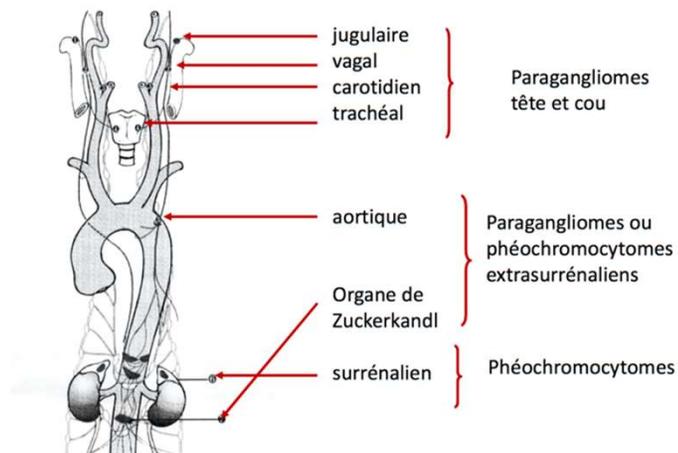
3. Phéochromocytomes et Parangliomes

Tumeur neuroendocrine rare (< 1%)

Sécrétion de **catécholamines** → symptomatologie clinique

Triade diagnostique : céphalées, palpitations, sudations (**symptômes paroxystiques**)

HTA pendant les crises et chronique parfois (50%)



Catécholamines : phénotypes

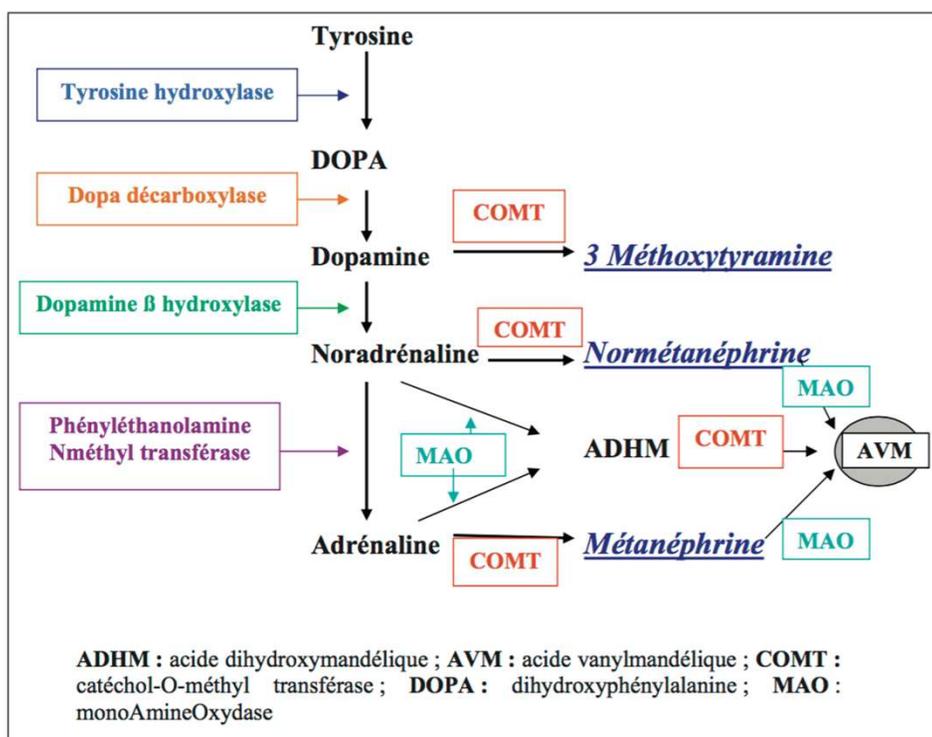


Table 1
Biochemical Phenotypes, Their Associated Clinical Presentations, and Recommended Therapies

Biochemical phenotype	Primary receptor stimulated	Signs and symptoms	Clinical complications	Therapeutic approaches
Noradrenergic	α_1 and β_1	Sustained HTN; Constipation; Sweating; Headache	Hypertensive crisis; Hypertensive encephalopathy; TIA and CVA; Intestinal ischemia; Optic neuropathy and retinopathy; Renal failure; Rhabdomyolysis	α -Adrenoceptor blockade; β -Adrenoceptor blockade ^a (for tachyarrhythmia); Calcium channel blockers; ^b Metyrosine ^c
Adrenergic	β_2 , α_1 and α_2	Paroxysmal HTN; Palpitations; Anxiety; Diaphoresis; Flushing; Hyperglycemia; Hyperlipidemia	Severe hypotension; Hypertensive crisis; Cardiogenic shock	α - and β -Adrenoceptor; ^a Calcium channel blockers; ^b Metyrosine ^c
Dopaminergic	D_1 and D_2	Usually asymptomatic; Hypotension; Diarrhea; Nausea and vomiting	Dehydration	Calcium channel blockers
Biochemically silent	--	Asymptomatic	Possible hypertensive crisis during surgery	α - and/or β -Adrenoceptor blockade pre-operatively; ^d Calcium channel blockers ^d

Abbreviations: CVA = cerebrovascular accident; HTN = hypertension; TIA = transient ischemic attack.
^a α -Adrenoceptor blockade should always be initiated before β -adrenoceptor blockade to prevent the unopposed action of catecholamines on α_1 -adrenoceptors.
^bUsed for additional blood pressure control, in patients with intermittent hypertension, or those with adverse effects from α -adrenoceptor blockade.
^cUsed for additional blood pressure control in patients with excessive catecholamines and metastatic disease. Metyrosine is also known as α -methyl-l-tyrosine or Demser.
^dThere are conflicting views on the use of this therapy pre-operatively.

Métanéphrines

Metadrénaline et Normétadrénaline

- Dérivés catécholaminergiques O-méthylés par l'enzyme COMT
- Production continue et indépendante des sécrétions catécholaminergiques « pulsatiles »
- Corrélé à la taille de la tumeur. Haute suspicion si $\uparrow >2x$

Screening + informations complémentaires

- Méta > Norméta : localisation surrenalienne
- 3-MT : localisation extra-surrenalienne

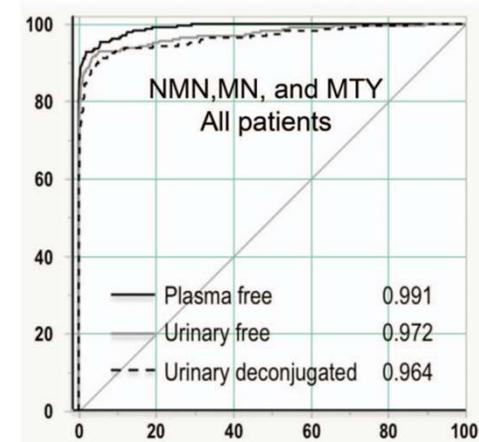
	Normes CUSL
Noradrénaline	10 - 100 µg/24h
Adrénaline	2-20 µg/24h
Dopamine	60-400 µg/24h
Acide vanillylmandélique	1 - 6,5 mg/24h
Acide homovanillique	0,5 - 8 mg/24h
Métadrénaline	0,02 - 0,25 mg/24h
Normétadrénaline	0,1 - 0,6 mg/24h
5 HIAA	2 - 8 mg/24h
Chromogranine A	40 - 170 µg/L

Metanephrines : plasma ou urines ?

Concentrations urinaires : 100 X > C plasmatiques + pré-analytique + simple

Table 2. Diagnostic sensitivities and specificities of plasma and urinary panels of O-methylated metabolites.

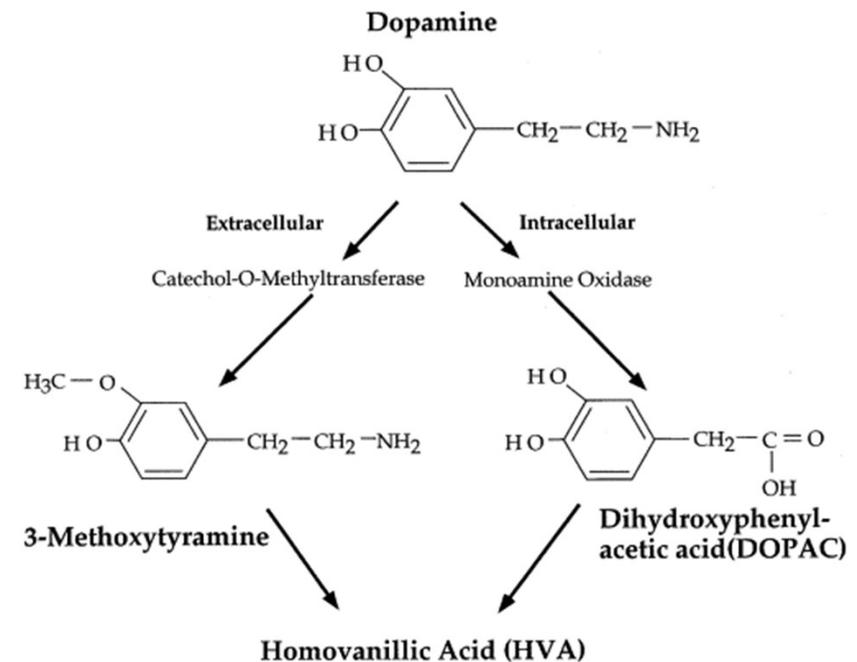
Group ^a	Sensitivity, %	Specificity, %
All patients (NMN and MN)		
Plasma free	96.6 (228/236) ^b	94.9 (1727/1820) ^c
Urinary free	92.9 (210/226)	94.5 (1660/1756) ^c
Urinary deconjugated	92.9 (210/226)	92.8 (1630/1757)
All patients (NMN, MN, and MTY)		
Plasma free	97.9 (231/236) ^b	94.2 (1714/1820) ^c
Urinary free	93.4 (211/226)	94.2 (1655/1756) ^c
Urinary deconjugated	92.9 (210/226)	92.1 (1619/1757)
High pretest prevalence (NMN, MN, and MTY)		
Plasma free	96.7 (145/150) ^b	92.8 (569/613)
Urinary free	89.6 (129/144)	92.8 (542/583)
Urinary deconjugated	89.5 (128/143)	91.8 (536/584)
Low pretest prevalence (NMN, MN, and MTY)		
Plasma free	100 (86/86)	94.9 (1145/1207) ^c
Urinary free	100 (82/82) ^d	95.0 (1114/1173) ^c
Urinary deconjugated	98.8 (82/83) ^d	92.3 (1083/1173)



- Patients à risque élevé de PPGLs bénéficient le plus du test plasmatique.
-
- 3MT pas nécessaire dans les urines

3-methoxytyramine

- A JEUN
- Sur Plasma
- très utile pour détecter les rares tumeurs avec une hypersécrétion dopaminergique (méta peuvent être normales si PHEO dopaminergique)
- cas métastatiques ++



Eisenhofer G, Goldstein DS, Sullivan P, et al. Biochemical and clinical manifestations of dopamine-producing paragangliomas: utility of plasma methoxytyramine. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*..

Pré-analytique

Plasma :

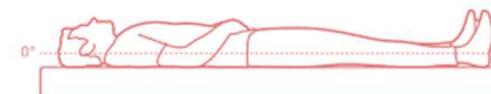
- Position couchée min 20 minutes avant la prise de sang
- A JEUN ! (surtout 3-MT)
- PDS en position assise sans jeûne peut entraîner une multiplication par 5,7 des FP



**Haute performance des mesures plasmatiques SSI conditions respectées
Intervalles de références établis en position couché (PAS ASSIS)**

Urines de 24h :

- Acidification des urines avec de l'HCl (Bidon pré-rempli de 10 ml HCl 37%) - > préservation des amines biogènes.
- ATTENTION : Toxicité HCl + interférence avec d'autres dosages
- Collecte adéquate



Facteurs confondants

Régime alimentaire : éviter les aliments riches en tyrosine : bananes, avocats, noix, fromages affinés, chocolats, café (au moins 48 heures avant)

Médicaments et drogues : washout

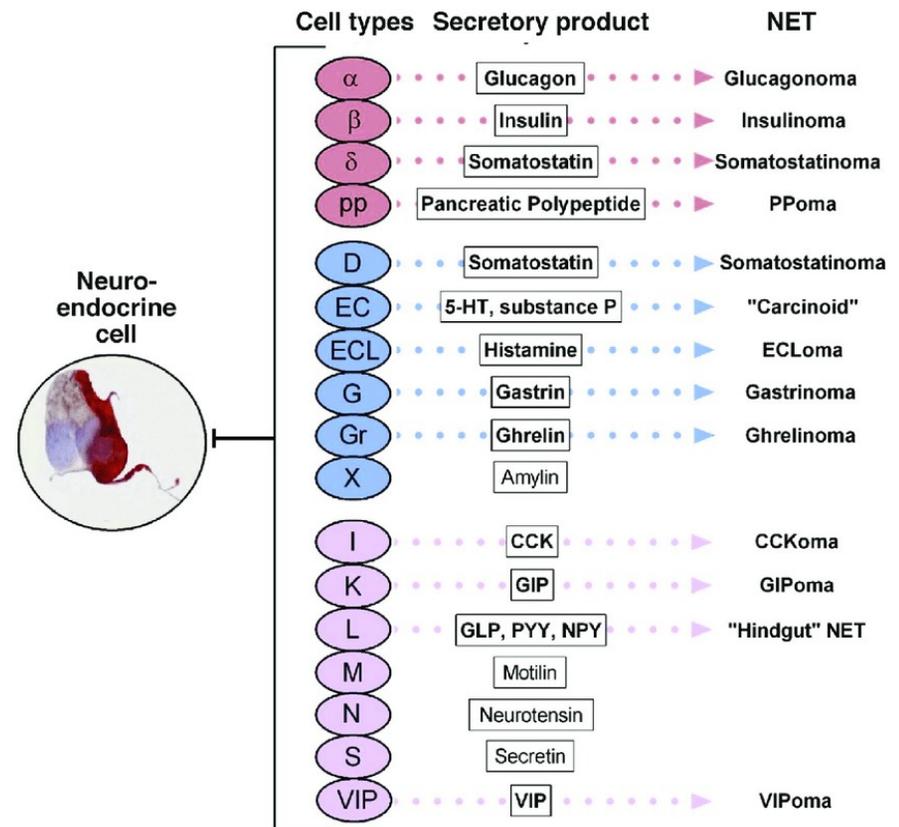
Activité physique : à éviter pendant la période de collecte des urines de 24 heures

	Metanephrine	Normetanephrine
Acetaminophen ^a	-	↑↑
α-Methyldopa ^a	-	↑↑
Tricyclic antidepressants	-	↑↑
Mesalamine ^a /sulfasalazine ^a	-	↑↑
Phenoxybenzamine	-	↑
Monoamine oxidase inhibitors ^b	↑↑	↑↑
Sympathomimetics ^b	↑	↑
Cocaine ^b	-	↑↑
Levodopa ^{a,c}	↑	↑

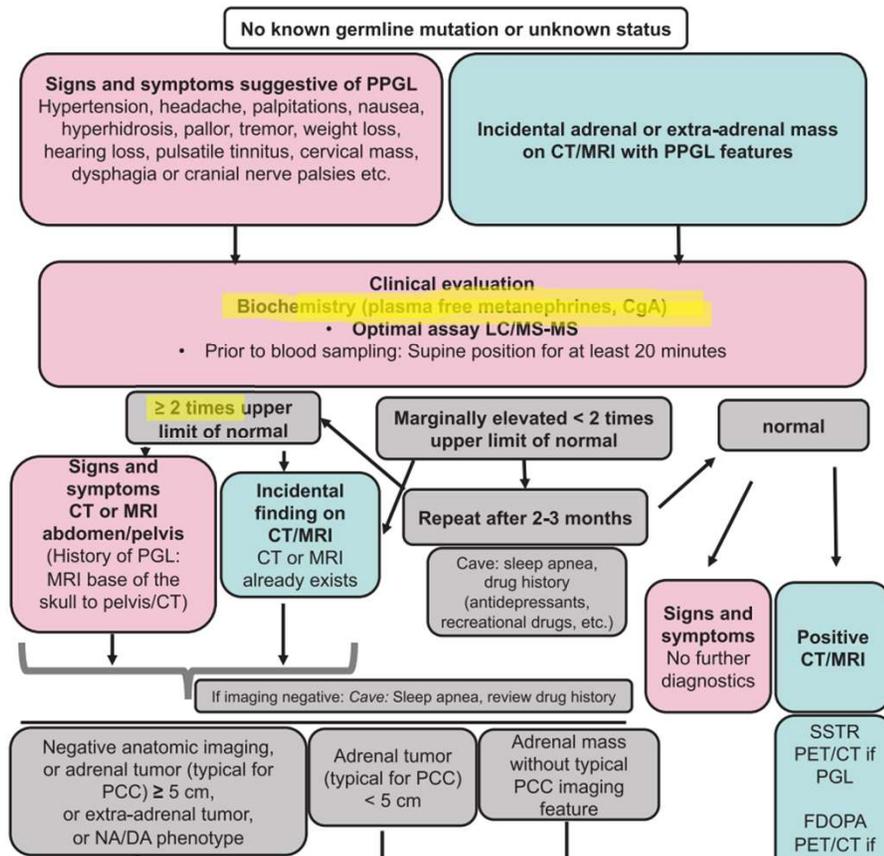
Pacak K, Tella SH. Pheochromocytoma and Paraganglioma. [Updated 2018 Jan 4]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors.

Chromogranine

- Marqueur **non spécifique** : vésicules d'exocytose des **cellules neuroendocrines**
- marqueur sensible de PHEO. Il offre une excellente VPN (98%) en cas d'élévation modérée des métanéphrines.
- Concentration plasmatique corrélée à la **masse tumorale**
- Utile dans le **suivi des phénotypes silencieux**
- Préanalytique : **à jeun**
- Interprétation :
 - Sensible à l'insuffisance rénale
 - Causes d'élévations iatrogéniques (IPP, inhibiteurs H2)
 - Hypergastrinémie



Importance de la biochimie



Nouvelles recommandations :
La Biochimie doit toujours précéder l'imagerie !

Svenja Nörling and others, Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma, Endocrine Reviews 2022

Recherche Génétique

Identification d'une mutation germinale dans 40% des cas
Transmission autosomique dominante
Pénétrance variable

01

22 gènes de prédisposition
RET, VHL, NF1 et SDHx

02

Expression clinique variable

03

Cluster 1 : pseudo-hypoxique

Sous-groupe lié au TCA : *SDHx, FH*
Sous-groupe *VHL, EPAS-1*
Phénotype adrénérergique

04

Cluster 2 : Wnt Signaling

CSDE1, MAML3

05

Cluster 3 : kinase signaling (*RET, NF1, TMEM127, MAX, HRAS*)

Phénotype noradrénérergique

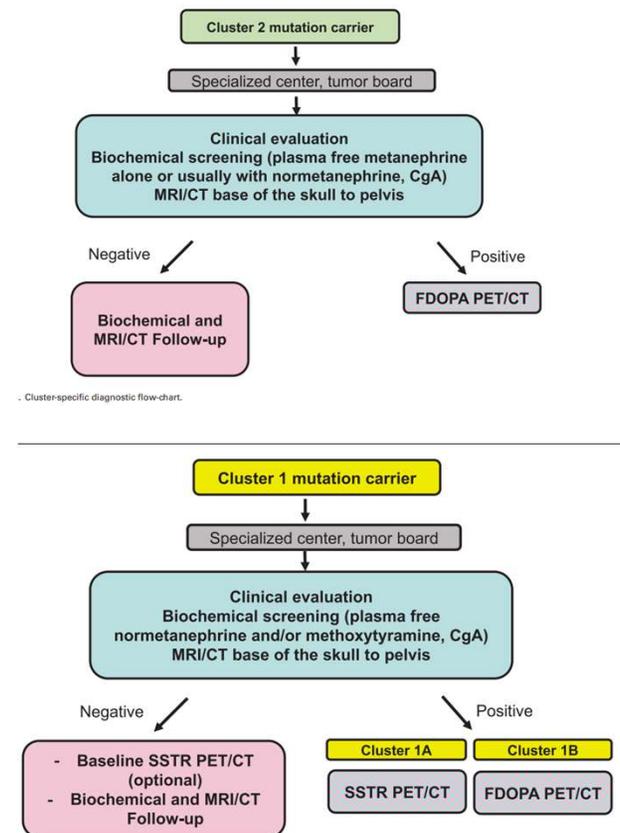
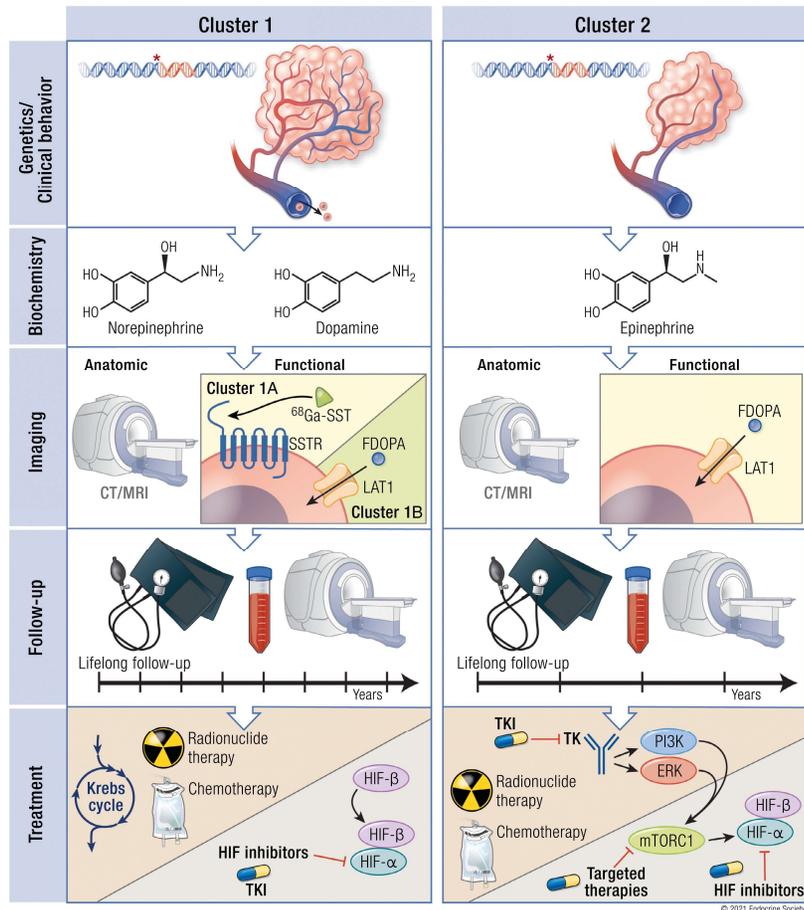
06

Recherche génétique de mutations germinales chez tous les patients atteints de PPGL (Minimum: FH, NF1, RET, SDHB, SDHD and VHL)

Si positif : surveillance annuelle des methoxy-catecholamines et biannuelle via IRM full body

Si variant germinal identifié : tester les parents du premier degré même asymptomatiques.

Cluster Specific Flow Charts



Svenja Nölting and others, Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma, *Endocrine Reviews* 2022

4. Syndrome de Cushing

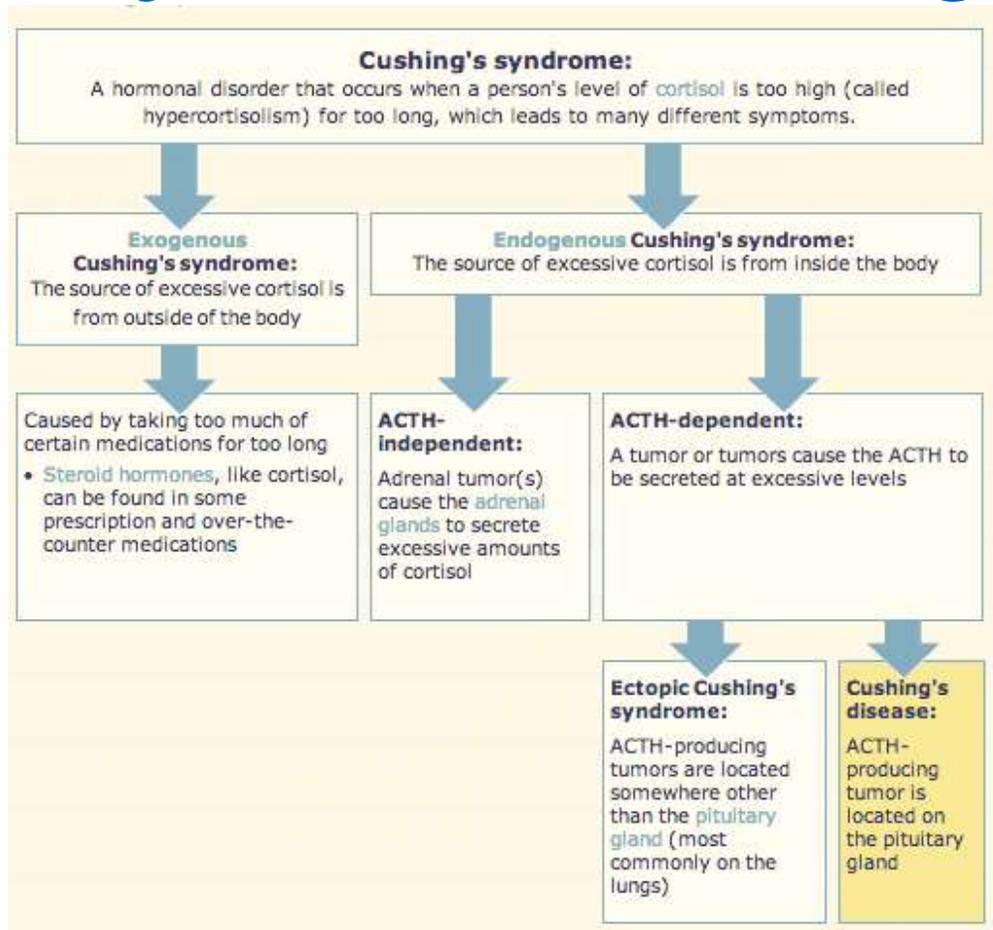
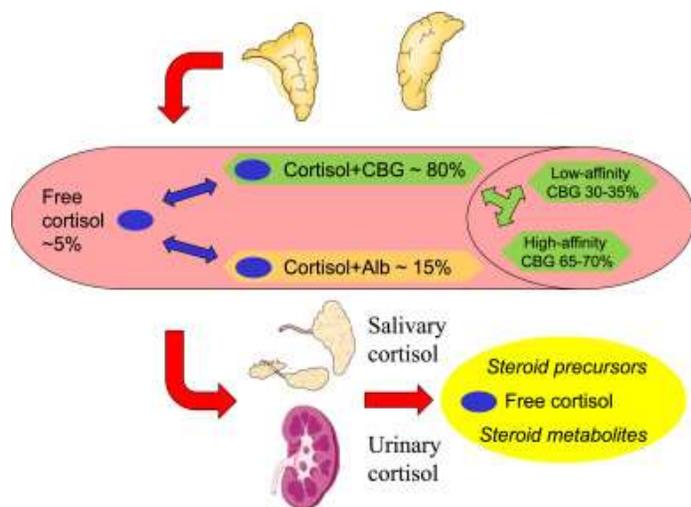


TABLE 54-11 Causes of Spontaneous Cushing Syndrome

Etiology	Incidence, %
ACTH Dependent	
Cushing disease	68
Ectopic ACTH-secreting tumor	15
ACTH Independent	
Adenoma	5
Carcinoma	3
Nodular adrenal hyperplasia	9
Adrenocortical rest tumor	<1

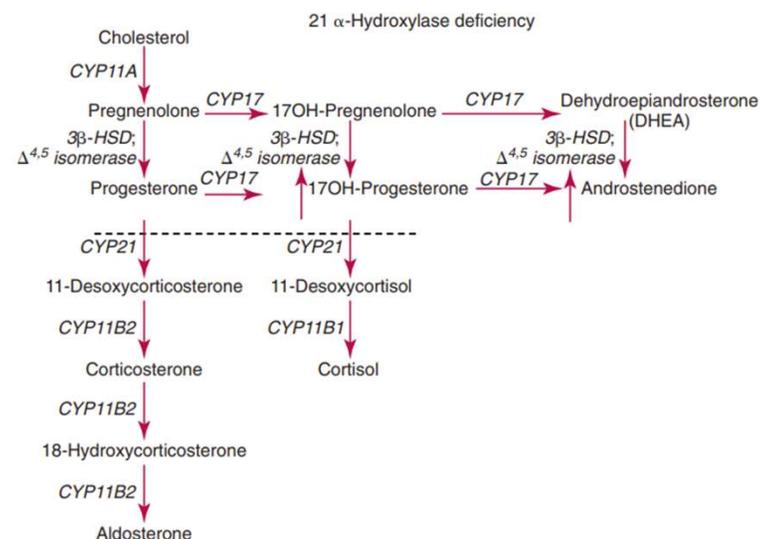
Cortisol total



Liaison à la CBG

CBG \nearrow : oestrogènes (grossesse, pilule)

CBG \searrow (+ albumin) : syndrome néphrotique, hypothyroïdie, insuffisance hépatocellulaire



Métabolisme des stéroïdes

Immunoassays : **réactivité croisée** (en particulier la cortisone, qui a une structure similaire à celle du cortisol) et les glucocorticoïdes synthétiques

Screening Cushing

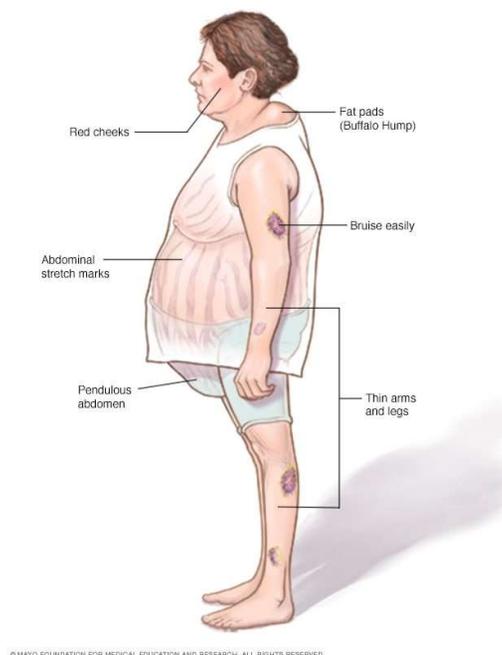
QUI ?

Signes cliniques de haute spécificité :

- ecchymoses faciles
- pléthore faciale
- myopathie proximale
- striae rubrae

signes non-spécifiques à un âge précoce :

- hypertension
- ostéoporose

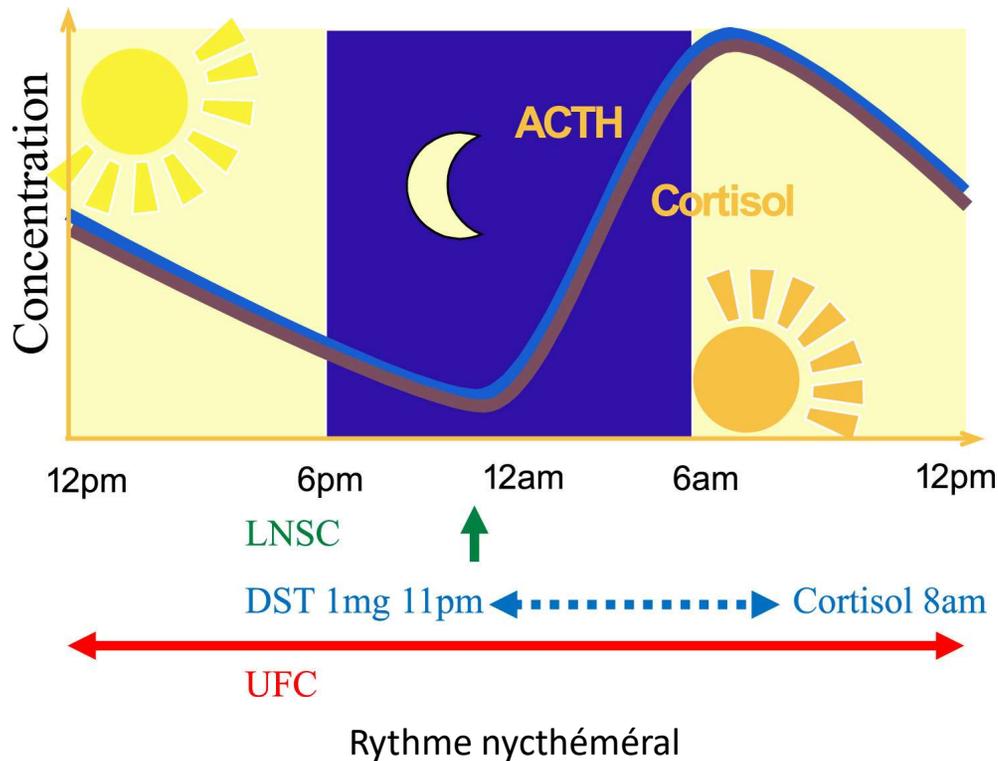


© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

COMMENT ?

- **Cortisol libre urinaire** (min 2X)
- **Cortisol salivaire à minuit** (min 2X)
- **Test de suppression à la dexaméthason 1mg**

Particularités du cortisol



Cortisol total : le matin à jeûn après repos d'au moins quinze minutes (influence du stress, activité physique, alimentation)



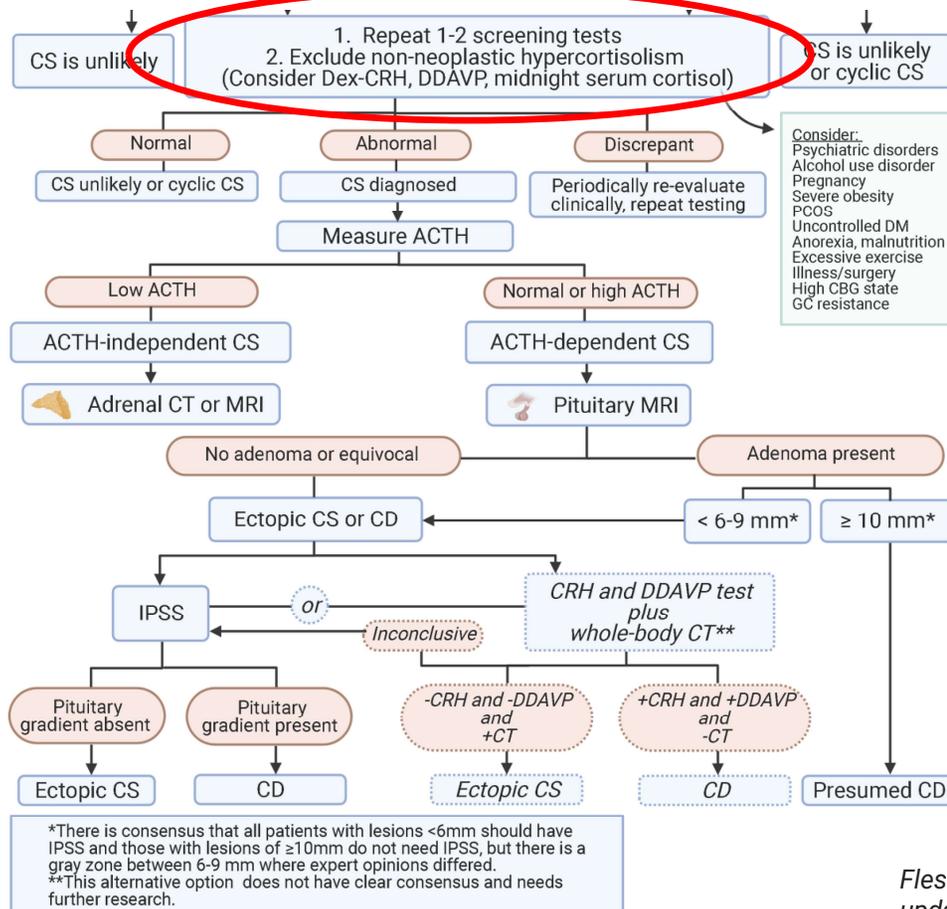
Cortisol salivaire

Excrété directement sous forme libre
Dosage en ELISA (+1) → LC-MS/MS

Screening

<i>Diagnosis</i>					
Test	Cutoff level [*]	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Advantages/Instructions for testing	Disadvantages/Pitfalls
1-mg DST	1.8 µg/dL (50 nmol/L)	98	81	<ul style="list-style-type: none"> • High negative predictive value • Easy for healthcare provider to administer 	<ul style="list-style-type: none"> • False positives common • Variable dexamethasone metabolism can confound results • Oral estrogen can increase CBG
24-hr UFC	Assay-specific reference range	91	81.5	<ul style="list-style-type: none"> • Wide range for normal values 	<ul style="list-style-type: none"> • Cumbersome for patient to undertake • Variability could be 50% between samples, thus 2–3 collections are needed
LNSC	Assay-specific reference range	97	97.5	<ul style="list-style-type: none"> • Easy for patient to perform • Patients should be cautioned not to eat, drink, smoke, or brush their teeth for 15 minutes prior to collecting saliva samples 	<ul style="list-style-type: none"> • Intra-patient variability • Cut-offs vary significantly based on reference laboratory • Potential for contamination with topical hydrocortisone • Not available in all centers

Screening Positif



1/ Répéter 2X UFC et LNSC car variabilité intra individuelle ++

2/ Exclure Pseudo-Cushing dans certaines populations !

Fleseriu et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021

Pseudo-Cushing

Certaines maladies activent l'axe hypothalamohypophysaire = Faux Cushing, non néoplasique (pas de tumeur)

- **Alcoolisme chronique**
- **Obésité insulino-résistante**
- **OMPK**
- **IRC sévère**
- **Troubles psychiatriques**

DST, LNSC et UFC peuvent tous être positifs (mais moyennement élevés, UFC casi toujours max 3x la normale)

Test dex-CRH :

Suppression à la dexaméthasone PUIS stimulation à la CRH. DD en fonction des seuils de réponse
Les vrais syndrome de Cushing maintiendront une réponse avec augmentation du cortisol suite à la stimulation CRH

Test à la desmopressine (DDAVP) :

La desmopressine, un analogue de la vasopressine, stimule la libération d'ACTH chez les patients atteints de CD, mais pas chez la majorité des sujets normaux, obèses et déprimés.

Test du cortisol sérique ou salivaire à minuit :

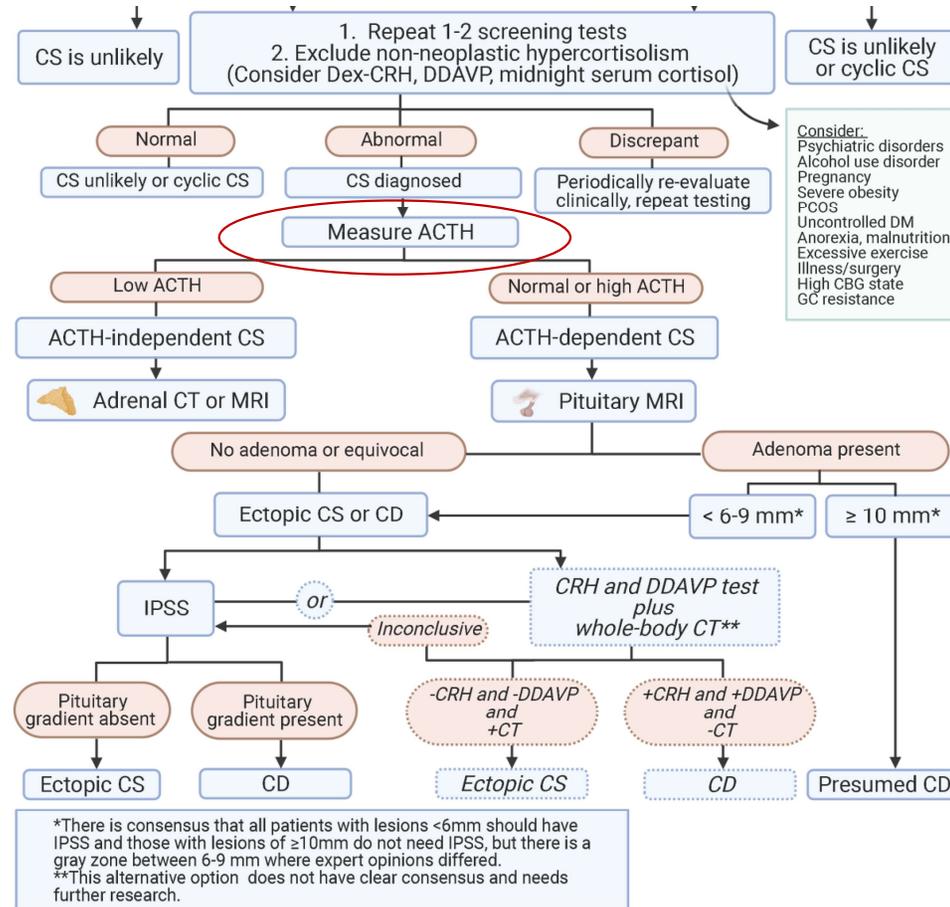
Une seule valeur de cortisol sérique supérieure à 7,5 microg/dL à minuit discrimine le syndrome de Cushing des états pseudo-Cushing avec une sensibilité supérieure à celle du cortisol urinaire sur 24 heures ou 17OHCS, ou d'autres mesures individuelles ou combinées du cortisol sérique.

Table 1.

Summary Results of Diagnostic Tests for Cushing Syndrome

Test	Studies	CS	Non-CS	Suspicion ^a (%)	Sensitivity (%) (95% CI)	Specificity (%) (95% CI)	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)
UFC	76	2351	4764	54.7	94.0 (91.6-95.7)	93.0 (89.0-95.5)	13.3 (8.47-21.0)	0.065 (0.046-0.092)
LNSC	58	1868	5049	51.8	95.8 (93.8-97.2)	93.4 (90.7-95.4)	14.6 (10.3-20.7)	0.045 (0.030-0.066)
DST	50	1531	3267	76.4	98.6 (96.9-99.4)	90.6 (86.4-93.6)	10.5 (7.2-15.3)	0.016 (0.007-0.035)
MSC	37	1695	2048	60.2	96.1 (93.5-97.6)	93.2 (88.1-96.3)	14.2 (7.96-25.2)	0.042 (0.026-0.069)
2d DST	19	569	526	61.4	95.3 (91.3-97.5)	92.8 (85.7-96.5)	13.2 (6.47-27.1)	0.051 (0.027-0.095)
Dex-CRH	9	258	210	90.5	98.6 (90.4-99.8)	85.9 (67.6-94.7)	7.01 (2.80-17.6)	0.016 (0.002-0.118)

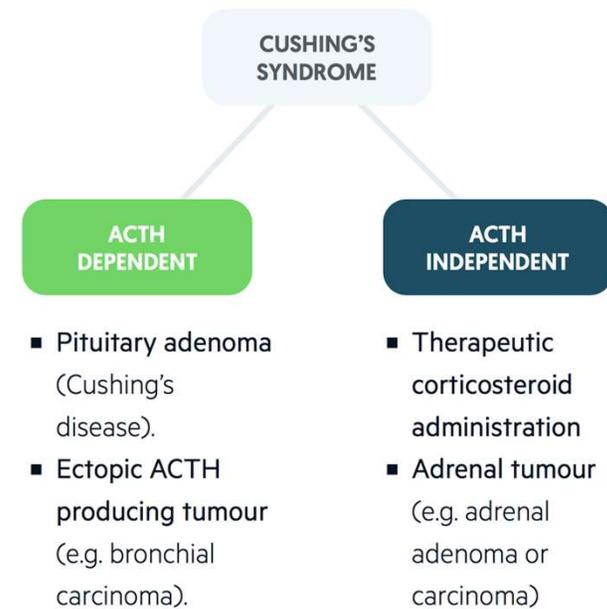
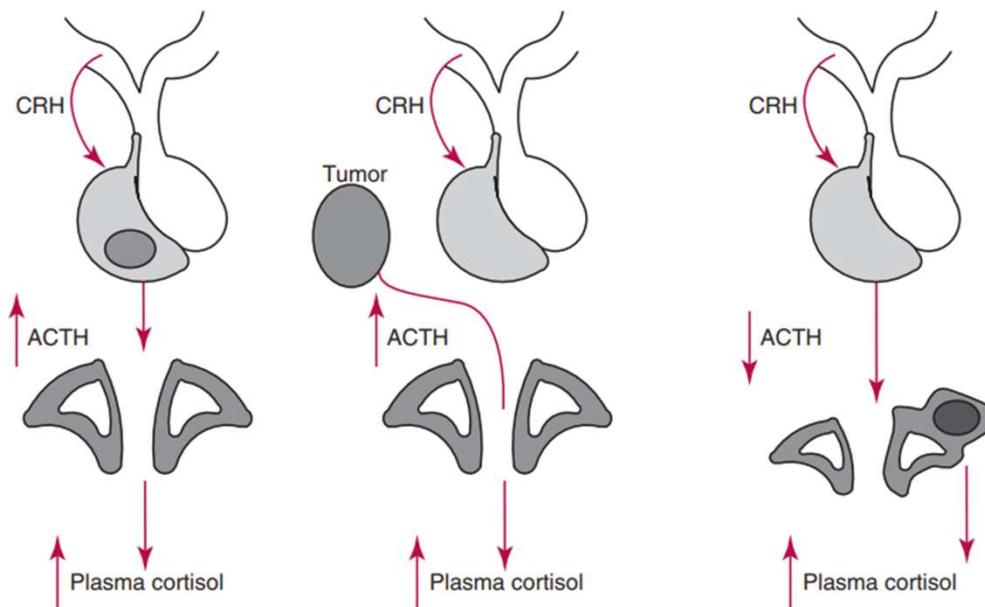
Screening Positif



ACTH Independent	
Adenoma	5
Carcinoma	3
Nodular adrenal hyperplasia	9
Adrenocortical rest tumor	<1

ACTH Dependent	
Cushing disease	68
Ectopic ACTH-secreting tumor	15

ACTH



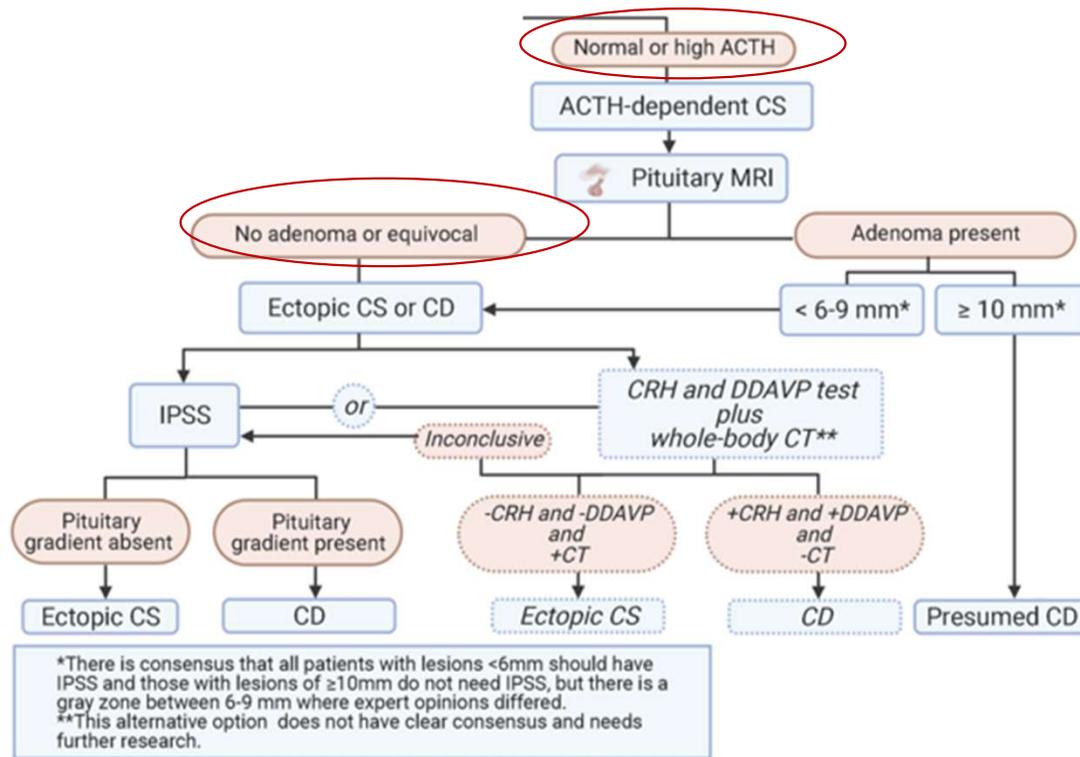
Dosage Liaison XL :

Prélèvement **sur GLACE**, amené rapidement au laboratoire pour **centrifugation à froid** (2-8°C) **dans les 120 minutes**.

Analyse max 8 heures à 2°C, **sinon congeler dans les 2h à - 20°C**.

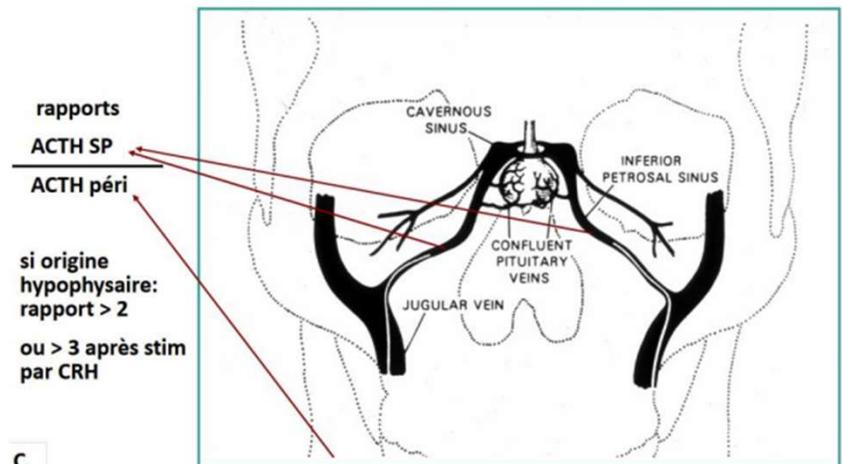
Cathéterisme des sinus pétreux

Objectif : différencier Maladie de Cushing Vs Sécrétion Ectopique quand l'IRM est douteuse



Prélèvements simultanés dans les deux sinus pétreux inférieurs + une veine périphérique

Dosages ACTH à 0, 2, 5, 10 et 15 min après injection IV de CRH



C

Cathéterisme des sinus pétreux

Exemple de cathé positif (dosages ACTH pg/ml)

Temps	Périphérie	Sinus pétreux droit	Sinus pétreux gauche
- 5 min	46	941	151
Injection de CRH	45	1158	237
+ 2 min	55	5939	1624
+5 min	73	2575	865
+ 10 min	79	3418	1150
+ 15 min	81	3670	1029

➔ Adénome plutôt à droite (car plus haut à droite)

Merci pour votre attention



UCLouvain

BRUXELLES

UNIVERSITÉ
SAINT-LUC



Références

Stefano F. Rimoldi and others, Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen?, *European Heart Journal*, Volume 35, Issue 19, 14 May 2014, Pages 1245–1254,

Gao X, Yamazaki Y, Tezuka Y, Omata K, Ono Y, Morimoto R, Nakamura Y, Suzuki T, Satoh F, Sasano H. Pathology of Aldosterone Biosynthesis and its Action. *Tohoku J Exp Med*. 2021 May;254(1):1-15. doi: 10.1620/tjem.254.1. PMID: 34011803.

Liu Z, Jin L, Zhou W, Zhang C. The spectrum of plasma renin activity and hypertension diseases: Utility, outlook, and suggestions. *J Clin Lab Anal*. 2022 Nov;36(11):e24738. doi: 10.1002/jcla.24738. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36284404; PMCID: PMC9701852.

Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, Gabetti L, Mengozzi G, Williams TA, Rabbia F, Veglio F, Mulatero P. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Apr 11;69(14):1811-1820. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.052. PMID: 28385310.

Gupta G, Pacak K. Precision medicine: an update on genotype/biochemical phenotype relationships in pheochromocytoma/paraganglioma patients. *Endocr Pract*. 2017;23(6):690-704.

Références

J. W. Funder et al: Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3266–3281

Pacak K, Tella SH. Pheochromocytoma and Paraganglioma. [Updated 2018 Jan 4]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>

Petersenn, S. (2021). Biochemical diagnosis of Cushing's disease: Screening and confirmatory testing. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 35(1), 101519. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101519>

Wu ZQ, Xu HG. Preanalytical stability of adrenocorticotrophic hormone depends on both time to centrifugation and temperature. *J Clin Lab Anal.* 2017 Sep;31(5):e22081. doi: 10.1002/jcla.22081. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27735096; PMCID: PMC6816861.

Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, Boguszewski CL, Bronstein MD, Buchfelder M, Carmichael JD, Casanueva FF, Castinetti F, Chanson P, Findling J, Gadelha M, Geer EB, Giustina A, Grossman A, Gurnell M, Ho K, Ioachimescu AG, Kaiser UB, Karavitaki N, Katznelson L, Kelly DF, Lacroix A, McCormack A, Melmed S, Molitch M, Mortini P, Newell-Price J, Nieman L, Pereira AM, Petersenn S, Pivonello R, Raff H, Reincke M, Salvatori R, Scaroni C, Shimon I, Stratakis CA, Swearingen B, Tabarin A, Takahashi Y, Theodoropoulou M, Tsagarakis S, Valassi E, Varlamov EV, Vila G, Wass J, Webb SM, Zatelli MC, Biller BMK. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Dec;9(12):847-875. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34687601; PMCID: PMC8743006.