

Modalités pratiques des prélèvements de rénine et aldostérone plasmatiques

Les méthodes de mesure de rénine et d'aldostérone [1]

On peut mesurer la concentration de rénine active par dosage immunoradiométrique direct. Le résultat est exprimé en mUI/L, les valeurs de référence en positions couchée et debout étant dans notre laboratoire de $17,5 \pm 7,5$ et $32,5 \pm 17,5$ mUI/L respectivement. On peut également mesurer l'activité rénine plasmatique (ARP) en mesurant in vitro la quantité d'angiotensine I libérée en 1 heure par l'action de la rénine sur l'angiotensinogène. Le résultat est alors exprimé en ng d'angiotensine I par mL et par heure, et les valeurs de référence en positions couchée et debout sont de $1,33 \pm 0,64$ et $2,78 \pm 1,75$ ng/mL/h respectivement. L'inconvénient de la mesure de l'ARP est qu'elle ne tient pas compte des variations de la concentration de l'angiotensinogène plasmatique, qui s'élève par exemple au cours de la grossesse et de la contraception estroprogestative.

L'aldostérone peut être mesurée par un dosage radio-immunologique dans le plasma ou dans les urines. Sa mesure dans le plasma doit être interprétée en tenant compte d'une sécrétion pulsée

qui induit une grande variabilité physiologique : au moins deux mesures sont donc nécessaires pour une bonne estimation de l'aldostéronémie. La mesure de l'aldostérone urinaire des 24 heures offre une intégration naturelle de la sécrétion circadienne. On mesure généralement l'aldostérone urinaire hydrolysable à pH1 (dite par défaut aldostéronurie), qui est la somme de l'aldostérone libre urinaire (1 % de l'aldostérone excrétée) et de la fraction libérée après hydrolyse à pH acide de ses métabolites glucuroconjugués (10 % environ de l'aldostérone excrétée). Son élévation est quasi constante en cas d'HAP. Certains laboratoires mesurent le métabolite hépatique de l'aldostérone, la tétrahydroaldostérone.

La question des seuils

Du fait des méthodes diverses de mesure et de la diversité des anticorps utilisés, il n'existe pas de valeurs seuils de rénine et d'aldostérone utilisables par tous les laboratoires. Dans une étude coopérative menée dans cinq centres provenant des continents différents [1], chaque centre utilisait des valeurs seuils différentes. La diversité des seuils en



P. ROSSIGNOL, P.F. PLOUIN
Unité d'Hypertension artérielle,
Hôpital Européen Georges Pompidou, PARIS.

fonction des centres était particulièrement marquée pour le RAR qui combine les deux mesures hormonales.

Une revue de la *Mayo Clinic* a souligné qu'avec les mêmes techniques de mesure le seuil de RAR proposé pour le diagnostic d'HAP variait dans la littérature de 1 à 14 [2]. Il est donc nécessaire de s'adresser à un laboratoire ayant des méthodes stables de mesure de la rénine et de l'aldostérone et ayant défini pour ces mesures un seuil diagnostique pour la mesure du RAR.

Les conditions de la mesure

Afin de tenir compte de la régulation physiologique de la sécrétion d'aldostérone (apport sodé, cycle nyctéméral, position, kaliémie) et d'éviter sa perturbation par certains médicaments, les mesures d'aldostérone, de rénine, et partant du RAR, doivent être faites dans des conditions définies [1-5] :

- en régime normosodé (natriurèse supérieure à 100 mmol/24 heures),
- le matin à jeun entre 8 et 10 heures,
- après une heure en position couchée, puis une heure en position debout (un débrouillage en position assise est parfois utilisé),
- après avoir corrigé si possible la kaliémie par un apport de chlorure de potassium (l'hypokaliémie inhibe la sécrétion d'aldostérone même dans l'HAP),

Pour la pratique, mesures de la rénine et de l'aldostérone

La rénine est mesurable :	Valeurs typiques
Par la concentration de rénine active	15 mUI/L ou 15 ng/L
Par l'activité rénine plasmatique	1,5 ng Ang L/mL. h

Concentration et activité sont corrélées si l'angiotensinogène est normal. Ce dernier est augmenté par les estrogènes et réduit dans l'insuffisance cardiaque ou hépatique

L'aldostérone est mesurable :	
Dans le sang	300 pmol/L ou 108 pg/mL
Dans les urines des 24 heures	30 nmol/24 heures ou 11 µg/24 heures

Pour la pratique, conditions d'une exploration valide du système rénine-angiotensine.

- Apport sodé de 75 à 150 mmol/j, apport potassique large : corriger l'hypokaliémie.
- Mesure entre 8 et 10 h le matin.
- Position: après 1 heure couché puis 1 heure de marche, ou après 30 min en position assise.
- Les antihypertenseurs modifient la rénine et l'aldostérone
 - exclure diurétiques, bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs des récepteurs AT₁,
 - accepter si nécessaire alphabloquants, centraux, inhibiteurs calciques.

– 15 jours après l'arrêt d'un éventuel traitement diurétique, bêtabloquant, par inhibiteur de l'enzyme de conversion ou par un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, ou 6 semaines après l'arrêt de la spironolactone.

Valeurs seuils utilisées à l'hôpital Européen G. Pompidou

Selon les études réalisées dans notre équipe [1, 5, 6], un HAP est présent si à deux reprises au moins le RAR en position

couchée dépasse 64 pmol/mU avec une augmentation en valeur absolue de l'aldostérone: aldostérone couché > 500 pmol/L (185 pg/mL), ou aldostérone assis > 555 pmol/L (200 pg/mL), ou aldostérurie pH1 > 63 nmol/j (22 µg/24 heures).

Ces valeurs seuils s'appliquent aux conditions de mesure ci-dessus, avec une mesure radio-immunologique de l'aldostérone et une mesure radio-immunométrique de la rénine active. Elle ne sont pas exportables à des labo-

ratoires qui utilisent d'autres méthodes de mesure de rénine et d'aldostérone. ■

Bibliographie

1. PLOUIN PF *et al.* In: Clinical investigation of the renin-angiotensin-aldosterone system. Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Davison AM, Cameron S, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG editors, Oxford Medical Pub, Oxford, 1997, p. 1425.
2. MONTORI VM *et al.* Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2002; 31: 619.
3. ROSSI E *et al.* High prevalence of primary aldosteronism using postcaptopril plasma aldosterone to renin ratio as a screening test among Italian hypertensives. *J Hypertens*, 2002; 15: 896.
4. MULATERO P *et al.* Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89: 1045.
5. MASSIEN-SIMON C *et al.* Conn's adenoma. Diagnostic and prognostic value of the measurement of potassium, renin, aldosterone levels and the aldosterone/renin ratio. *Presse Med*, 1995; 24: 1238.
6. PLOUIN PF *et al.* Trends in the prevalence of primary aldosteronism, aldosterone-producing adenomas, and surgically correctable aldosterone-dependent hypertension. *Nephrol Dial Transplant*, 2004; 19: 774.

L'interprétation des taux de rénine active et d'aldostérone plasmatiques sous antihypertenseur est-elle possible ?

La plupart des médicaments antihypertenseurs influent sur le fonctionnement du système rénine-angiotensine. Les diurétiques, en diminuant la volémie, augmentent les taux de rénine et d'aldostérone. Les bêtabloquants et les agonistes α₂ centraux (clonidine) diminuent la sécrétion de rénine par leur fixation sur les récepteurs adrénergiques de la macula densa. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes du récepteur AT₁ de l'angiotensine II activent la sécrétion de rénine par suppression

du feedback négatif exercé par l'angiotensine II. Les vasodilatateurs induisent une stimulation du système nerveux central et une stimulation de la sécrétion de rénine. A fortiori, l'utilisation d'une polythérapie, fréquente, rend l'interprétation du ratio aldostérone/rénine aléatoire.

C'est pourquoi, en règle générale, on préconise une interruption de 6 semaines des anti-aldostérones comme la spironolactone, de 15 jours des autres diurétiques, des bêtabloquants, des inhibiteurs

de l'enzyme de conversion et des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II.

Il est conseillé dans la mesure du possible (en fonction de la sévérité de l'hypertension artérielle et de son retentissement) de sevrer complètement le patient de son traitement antihypertenseur pendant les 15 jours précédant le dosage, ou de remplacer son traitement habituel par un traitement neutre pour le fonctionnement du système rénine-angiotensine comprenant un inhibiteur calcique à libération prolongée éventuellement associé à un alphabloquant [1] ou à un antihypertenseur central. ■

Bibliographie

1. MULATERO P, MILAN A, FALLO F *et al.* Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91: 2 618-23.