



Les hypertensions artérielles

En France, environ 7 millions de patients sont traités pour une hypertension artérielle (HTA) et on estime à près de 7 millions le nombre de personnes hypertendues non prises en charge.

➤ *Lire la suite page 2*

Suite à la publication de nouvelles recommandations françaises et internationales, les biologistes du groupe Oriade Noviale GLBM ont souhaité faire le point avec le Pr Olivier Chabre du service d'endocrinologie du CHUGA et avec le Dr Françoise Anselmetti, biologiste spécialisée du plateau technique Oriapôle, sur la biologie de l'hypertension et plus particulièrement sur le diagnostic biologique de l'hyperaldostéronisme primaire (HAP). L'HAP est l'une des causes les plus fréquentes d'HTA secondaire et reste encore sous diagnostiquée.

Pr Chabre, quels sont les enjeux d'une prise en charge de qualité de l'hypertension artérielle ?

1 adulte/3
concerné*

*selon étude ESTEBAN



Traiter l'HTA pour éviter des
maladies plus graves

En France, environ 20% des hypertendus ne sont pas traités et 50% des patients hypertendus traités n'atteignent pas l'objectif de pression contrôlée. Environ 1 million de nouveaux patients sont traités pour HTA en France chaque année, ce qui correspond à une moyenne de 15 à 20 nouveaux patients pour un médecin généraliste (HAS 2016).

L'enjeu est donc de savoir tirer le bénéfice de la prise en charge de cette maladie dont l'objectif est d'en éviter d'autres, encore plus contraignantes et parfois plus invalidantes.

Faire baisser les chiffres tensionnels chez une personne hypertendue apporte de nombreux bénéfices :

- Réduction du risque d'accident cardiovasculaire (AVC, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque...),
- Protection des reins et ralentissement de l'évolution vers l'insuffisance rénale,
- Allongement de l'espérance et de la qualité de vie.

Pr Chabre, quelles sont les étapes du diagnostic de l'hypertension artérielle ?



◆ Le diagnostic

L'HTA est souvent une maladie sans symptôme mais il existe certains signes qui doivent alerter : des maux de tête, l'impression de mouches volantes devant les yeux, la sensation de vertiges ou de bourdonnements d'oreilles. Il est indispensable d'évaluer en parallèle les facteurs de risques connus de maladies CV afin d'adapter des stratégies de corrections, pharmacologiques ou non.

◆ Les facteurs de risque associés à l'HTA

Facteurs modifiables

- L'hyperglycémie
- Le surpoids
- La sédentarité
- Le taux de cholestérol
- Le tabagisme (actuel ou sevrage datant de moins de 3 ans)
- La consommation exagérée d'alcool

Facteurs non modifiables

- L'âge
- Le sexe
- Le niveau social économique
- L'hérédité, l'ethnie
- Les maladies survenues avant

◆ Objectif de la PA



< 140/90 mmHg

Ce sont les chiffres de PA à ne pas dépasser au cabinet médical.
Ils sont de 135/85 en automesure.

Il suffit d'avoir un dépassement de l'un de ces deux seuils pour être hypertendu.
Pour en affirmer la permanence, il ne faut pas se baser sur un chiffre isolé.

On a recours à deux types de tensiomètres :

- Des appareils d'automesure : respecter la règle des 3 (cf Annexe 2).
La moyenne des 18 mesures < 135/85mm/Hg
- La MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle sur 24h)

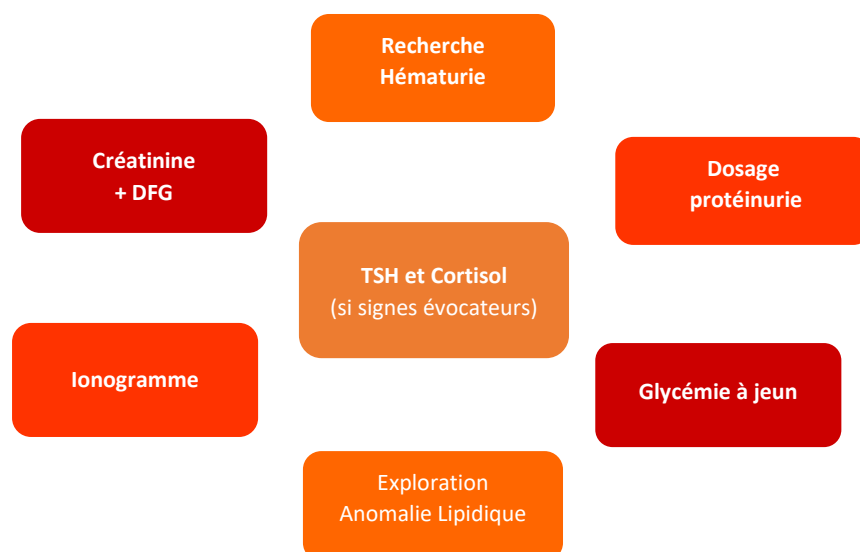
La règle des 3 mesures
(au repos assis)
3 mesures le matin,
3 mesures le soir,
3 jours de suite.

◆ **Le bilan initial indispensable avant de démarrer tout traitement**

Le bilan de l'HTA tel que recommandé par la HAS a pour but grâce à l'interrogatoire, l'examen physique et le bilan paraclinique, de :

- Rechercher une atteinte vasculaire, cardiaque (ECG au repos), cérébrale ou rénale associée
- Identifier les facteurs de risques cardiovasculaires associés
- Dépister les éléments d'orientation vers une HTA secondaire justifiant d'une prise en charge spécifique
- Adapter les posologies à la situation rénale.

Le bilan biologique initial comporte :



Pr Chabre, quels sont les différentes formes d'hypertension artérielle ?

Dans environ 90% des cas, il s'agit d'**HTA essentielle** (sans cause apparente), le traitement hypertenseur initié le plus tôt possible doit être poursuivi toute la vie.

Dans 10% des cas (soit plus d'1 million de patients), l'**HTA est secondaire** à une autre pathologie (maladie sous-jacente rénale, réno-vasculaire ou endocrinienne). **Ces formes d'HTA ont un plus mauvais pronostic cardiovasculaire mais peuvent être curables.**

L'intérêt de détecter une HTA secondaire est donc d'offrir des possibilités de traitement spécifique et dans certains cas de guérir définitivement celle-ci.

La principale cause d'HTA secondaire est l'hyperaldostéronisme primaire (HAP).

◆ Les formes d'HTA

Les causes responsables d'**HTA secondaire**

- Les toxiques et les médicaments : alcool, stéroïdes (glucocorticoïdes, minéralo-corticoïdes, contraceptifs oraux, hormones de substitution au cours de la ménopause), vasoconstricteurs nasaux, cocaïne, amphétamines, ecstasy, réglisse, autres traitements hypertenseurs (érythropoïétine, endinavir, anti-calcineurines...)
- Les maladies rénales, sténose de l'artère rénale
- Les maladies endocriniennes : phéochromocytome, **hyperaldostéronisme primaire**, pseudo-hyperaldostéronisme (syndrome de Liddle), syndrome de Cushing, plus rarement hyperthyroïdie et acromégalie...

Pr Chabre dans quels cas doit-on rechercher une HTA secondaire ?

- Lors du bilan initial, une HTA secondaire sera suspectée et nécessitera un avis spécialisé en cas de :
 - HTA **sévère** (grade 3, PA systolique \geq 180 mm Hg et/ou PA diastolique \geq 110 mm Hg).
 - HTA **avant l'âge de 40 ans**,
 - HTA **avec hypokaliémie** ($<$ 3,5 mmol/l sur plasma ; 3,9mmol/l sur sérum)
 - Présence d'un nodule surrénalien
- L'autre contexte qui doit faire rechercher une HTA secondaire est celui d'une **HTA résistante** lorsque la PA reste 20 mmHg au-dessus de la cible (140/90 mmHg), malgré une trithérapie comprenant un diurétique à dose efficace.

Pr Chabre, pourquoi le diagnostic de l'hyperaldostéronisme primaire est-il important ?

Le diagnostic d'HAP est important parce qu'il permet une meilleure prise en charge des patients et même dans certains cas une guérison de l'HTA.

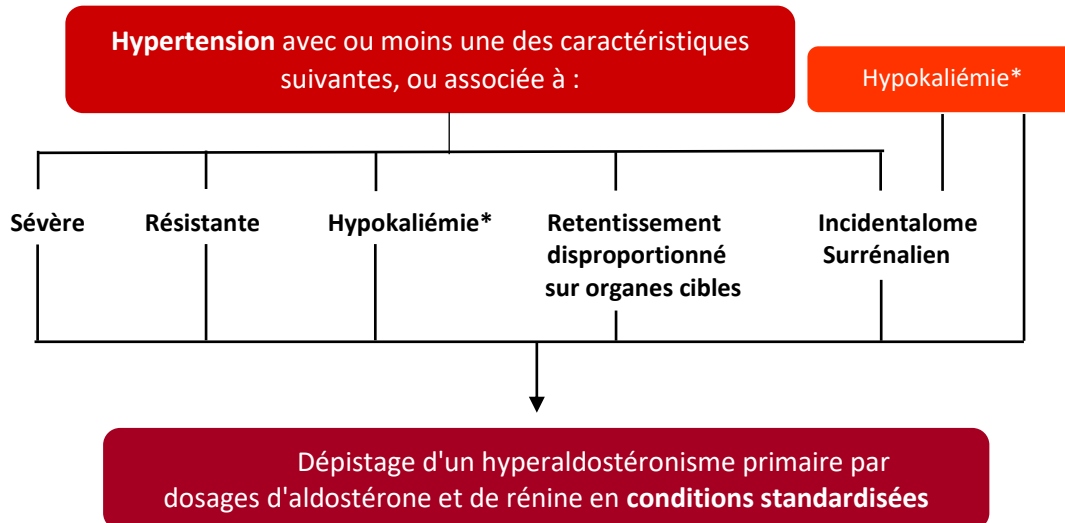
En première ligne le médecin généraliste doit savoir reconnaître les situations cliniques justifiant un dépistage de l'HAP.

Non traité, l'HAP est responsable d'une **morbidity cardiovasculaire considérable**, plus importante que ne le voudrait le seul niveau tensionnel.

Pour prévenir ces complications, il est essentiel que les patients porteurs d'un HAP puissent être identifiés et bénéficier d'un traitement médical ou chirurgical spécifique.

Ainsi, un consensus a vu le jour (1) reprenant tous les aspects de cette maladie qui reste encore trop sous-diagnostiquée.

Situations biocliniques justifiant un dépistage de l'hyperaldostéronisme primaire ⁽¹⁾



*Hypokaliémie sans perte digestive évidente (où la kaliurèse serait basse (< 40 mmol/j), et d'origine non iatrogène (prise de réglisse, d'alcalins, de diurétiques, de laxatifs). Notamment avec élévation de la réserve alcaline > 30 mmol/l,

A noter :

Une forme génétique d'HAP est recherchée chez le sujet jeune (< 40 ans) et/ou en présence d'histoire familiale.

HTA sévère (grade 3) : PA systolique ≥ 180 mm Hg et/ou PA diastolique ≥ 110 mm Hg.

HTA résistante : PA $\geq 140/90$ mm Hg malgré les règles hygiéno-diététiques et au moins 3 médicaments antihypertenseurs à dose optimale, dont un diurétique thiazidique (ou de l'anse si insuffisance rénale).

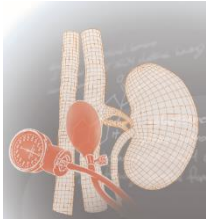
HTA et hypokaliémie sans étiologie connue : [K] < 3.9 mmol/l sur sérum et < 3.5 mmol/l sur plasma.

Source : Amar L, Baguet JP, Bardet S et al. SFE/SFHTA/AFCE primary aldosteronism consensus: Introduction and handbook.



Il faut souligner qu'un HAP peut être responsable d'HTA sans hypokaliémie et plus rarement d'une hypokaliémie sans HTA.

Pr Chabre, quels sont les outils pour le dépistage d'un HAP ?



En cas d'HAP, les glandes surrénales vont sécréter trop d'aldostérone. Au niveau des reins, il se produit un rétrocontrôle négatif qui se traduit par une diminution de la sécrétion de rénine. Dans cette situation, le rapport aldostérone/rénine (RAR) est donc élevé.

Chez les patients suspects d'HAP, la première étape diagnostique dite de dépistage, doit avoir une sensibilité et une valeur prédictive négative élevées.

Le rapport aldostérone/ rénine (RAR) a été choisi car il présente une meilleure sensibilité et une moindre variabilité que la kaliémie, l'aldostéronémie et l'aldostéronurie et une meilleure spécificité que la mesure de rénine.

L'utilisation du rapport aldostérone/rénine (RAR) comme critère de dépistage est l'outil de choix pour poser le diagnostic d'HAP.

Avant la réalisation des dosages, le patient doit être dans des conditions standardisées. En effet, cette « standardisation » est indispensable en raison :

- de la variation des taux d'aldostérone et de rénine au cours de la journée,
- de l'impact de certains traitements (diurétiques, IEC, AINS...) sur ces taux et donc sur le RAR.

Pr Chabre, comment réaliser le dosage de rénine et d'aldostérone de façon optimale ?

En cas de traitement pouvant avoir un impact sur le résultat du RAR, le médecin traitant doit, dans un premier temps, **arrêter les traitements pouvant interférer avec la mesure de l'aldostérone et de la rénine.**

La liste de ces traitements et les délais d'interruption avant la réalisation des dosages sont repris dans le tableau en annexe 2. Concernant les traitements antihypertenseurs, ils doivent alors être remplacés par des traitements antihypertenseurs non interférents. **Les médicaments qui peuvent être poursuivis pendant l'exploration comprennent les alphas bloquants et les calcium bloquants (idéalement non dihydropyrimidiques et de longue durée d'action).**

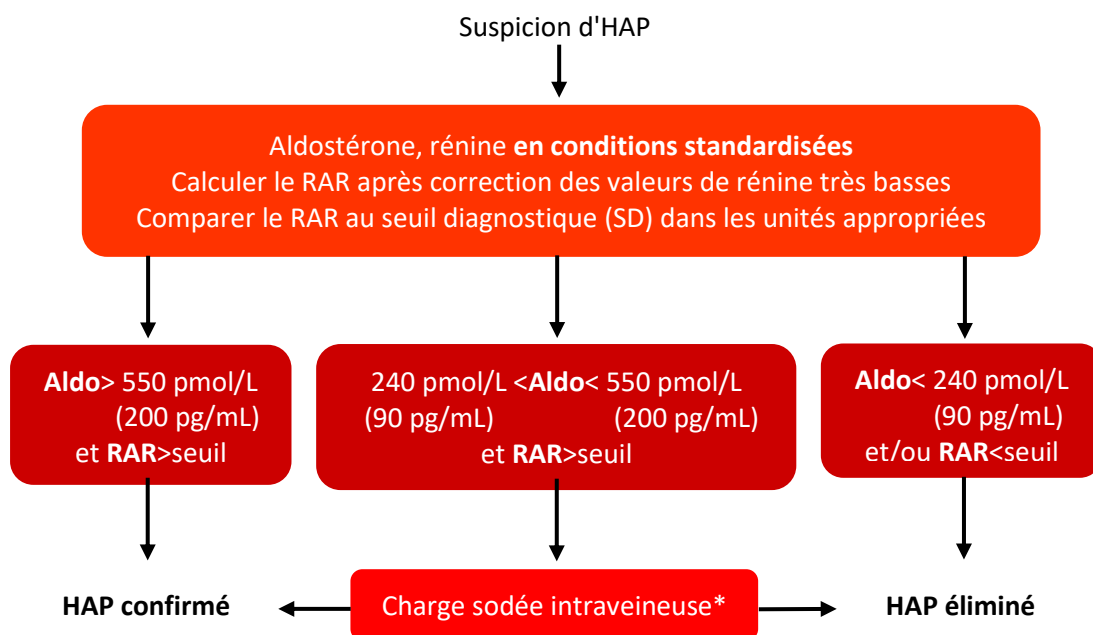
De plus, le patient doit présenter une kaliémie normale et son régime alimentaire en termes de sel doit être également normal. (En cas d'hypokaliémie, on donne une substitution potassique (comprimés de chlorure de potassium) pour éviter une hyperexcitabilité cardiaque et faciliter le diagnostic. En effet, une hypokaliémie importante peut inhiber partiellement la sécrétion d'aldostérone et rendre le tableau biologique moins parlant).

Le jour de la prise de sang, le prélèvement doit être réalisé le matin, plus de 2 heures après le lever et doit être effectué sur un patient en position assise depuis 15 minutes (annexe 3).

L'interprétation des résultats se fait selon l'algorithme suivant

Diagnostic positif de l'Hyperaldostéronisme Primaire (1)

(Selon SFE : Société Française d'Endocrinologie ; SFHTA : Société Française d'Hypertension Artérielle ; AFCE : Association francophone de Chirurgie Endocrinienne)



Pour éliminer les élévations du RAR liées essentiellement à des valeurs de rénine très basses, le calcul du RAR n'est appliqué que si l'aldostérone est > 240 pmol/L (90 pg/mL) et on majorera à 5 mU/L les valeurs de rénine < 5mUI/L.

*Si le test de charge sodée est contre-indiqué par une insuffisance cardiaque, réaliser un test au captopril.

Seuil RAR pour notre laboratoire : 64pmol/mUI

- Chez les patients qui présentent un **RAR inférieur au seuil diagnostique à deux reprises et/ou une aldostérone plasmatique inférieure à 240pmol/L (90pg/ml)**, le diagnostic d'HAP peut être rejeté sans étape diagnostique supplémentaire.
- Chez les patients qui présentent un **RAR supérieur au seuil diagnostique à deux reprises, et une aldostérone plasmatique supérieure à 550 pmol/L (200pg/ml)**, le diagnostic d'HAP peut être affirmé sans étape diagnostique supplémentaire.
- Chez les patients qui ne sont pas dans l'une de ces deux situations, une étape diagnostique supplémentaire est nécessaire (il faudra avoir recours à des tests dynamiques de confirmation, généralement réalisés à l'hôpital). Les auteurs du consensus recommandent d'utiliser le test de freination de l'aldostérone par charge sodée intraveineuse. Si ce test est contre indiqué par une fonction cardiaque trop altérée, ils recommandent d'utiliser le test de stimulation de la rénine par administration de captopril.

Dr Anselmetti, par quelle technique réalisez-vous les dosages de rénine et d'aldostérone au sein du laboratoire Oriade Noviale GLBM ?



Le laboratoire intervient à plusieurs niveaux pour garantir la qualité des résultats d'aldostérone et de rénine rendus au clinicien et ainsi assurer une prise en charge optimale du patient pour le diagnostic d'HAP :

- ◆ Le respect des conditions pré-analytiques
- ◆ Le choix de la technique utilisée
- ◆ L'interprétation des résultats par rapport à un seuil diagnostique adapté à la méthode utilisée.

Le respect des conditions pré-analytiques rigoureuses sont garanties par nos procédures et, en raison de certaines contraintes, les dosages d'aldostérone et de rénine ne sont pas réalisés à domicile mais uniquement au sein du laboratoire.



Nous utilisons les tests Diasorin automatisés sur le Liaison XL. Il s'agit d'une technique basée sur le principe de chemiluminescence permettant d'obtenir des résultats fiables (en terme de précision et d'exactitude).

Les résultats d'aldostérone sont exprimés en pg/ml et en pmol/l, les résultats de rénine en mUI/L.

L'interprétation des résultats se fait selon l'algorithme décrit précédemment.

Par conséquent, il est primordial que le laboratoire puisse fournir, pour le RAR, un seuil adapté au dépistage de l'HAP.

Le seuil que nous utilisons, obtenu à partir d'une étude effectuée à l'Hôpital Georges Pompidou, est égal à 64 pmol/mUI. Les dosages doivent être réalisés chez des patients restés impérativement au minimum 15 minutes en position assise, sur le fauteuil de prélèvement. Ce seuil n'est pas applicable en position debout.

Il garantit de très bonnes sensibilité (97%) et spécificité (91%) pour un dépistage efficace de l'HAP.

L'essentiel à retenir

Toutes les HTA ne sont pas essentielles. Il faut penser au diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire (HAP) qui représente la cause la plus fréquente des HTA secondaires.

Le médecin généraliste est en première ligne pour évoquer ce diagnostic, notamment chez les patients hypertendus :

- de moins de 40 ans
- avec une HTA sévère : PA systolique > 180 mmHg et/ou PA diastolique > 110 mmHg
- avec hypokaliémie [K] < 3.5 mmol/l sur plasma ou 3.9mmol/l sur sérum sans étiologie connue.

Chez les patients hypertendus connus mais présentant une HTA résistante, ce diagnostic doit également être évoqué.

Le diagnostic d'HAP est important parce que :

- Le pronostic cardiovasculaire est nettement plus défavorable que celui de l'HTA essentielle et
- Il existe des traitements spécifiques chirurgicaux et médicamenteux.

Or, le retard diagnostique est fréquent, en moyenne 5 à 10 ans après la découverte de l'HTA (2).

Le diagnostic d'HAP passe par la réalisation de dosages hormonaux (aldostérone et rénine).

Pour doser la rénine et l'aldostérone, il faut :

- Arrêter les traitements qui peuvent interférer, et les remplacer par des médicaments qui n'interfèrent pas,
- Respecter les conditions pré-analytiques.

Le laboratoire vous fournit les seuils diagnostics adaptés permettant de confirmer ou d'éliminer cette suspicion d'HAP.

Pour certaines situations, le patient peut être amené à réaliser, généralement à l'hôpital, des tests dynamiques de confirmation.

Devant une suspicion d'HTA secondaire, en l'absence d'argument pour un HAP, d'autres causes sont à rechercher selon la clinique (notamment sténose des artères rénales, phéochromocytome, syndromes de Cushing et d'autres pathologies plus rares). Le patient peut ainsi être adressé à un référent cardiologue, endocrinologue ou néphrologue spécialisé dans la prise en charge des HTA secondaires.

Références bibliographiques :

1. Amar L, Baguet JP, Bardet S et al. SFE/SFHTA/AFCE primary aldosteronism consensus : Introduction and handbook. Ann Endocrinol (Paris). 2016 ;77(3) :179-86.
2. Denimal D, Lemaire S, Duvillard L. Diagnostic biologique de l'hyperaldostéronisme primaire : synthèse des nouvelles recommandations françaises et internationales. Ann Biol Clin. 2017 ;75(5) :489-501.
3. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte Fiche mémo HAS septembre 2016

Annexe 1 : Impact des traitements sur les dosages visant à calculer le ratio RAR

Les médicaments susceptibles de perturber les dosages doivent être interrompus de 2 à 6 semaines avant le dosage.

Médications	Aldostérone	Rénine	RAR	Délais d'interruption nécessaire (en semaines)
Diurétiques thiazidiques	→ ↑	↑ ↑	↓ (FN)	2
Diurétiques de l'anse	↑	↑ ↑	↓ (FN)	2
Antag. Rc. minéralocortic.	↑	↑ ↑	↓ (FN)	6
IEC et Sartan	↓	↑ ↑	↓ (FN)	2
Inhibiteur de la rénine	↓	↑ si RD ↓ si ARP	↓ (FN) ↑ (FP)	6
B-bloqueur	↓	↓ ↓	↑ (FP)	2
Agoniste alpha2 central (clonidine)	↓	↓ ↓	↑ (FP ?)	2 (idéalement)
AINS	↓	↓ ↓	↑ (FP)	2 (idéalement)
IRS	↑	↑	↓ (FN)	?

RAR : Rapport Aldostérone/Rénine

FN : Faux négatif

FP : Faux positif

ARP : Activité de Rénine

RD : Rénine Directe

Annexe 2 : Relevé d'automesure tensionnelle

Lien www.automesure.com

3 mesures consécutives (à quelques minutes d'intervalle) le matin avant le petit-déjeuner
3 mesures consécutives (à quelques minutes d'intervalle) le soir entre le dîner et le coucher
3 jours de suite

Inscrire **tous les chiffres** qui apparaissent sur l'écran du tensiomètre

Jour 1	MATIN			SOIR		
	Systolique	Diastolique	Pouls	Systolique	Diastolique	Pouls
Mesure 1						
Mesure 2						
Mesure 3						
Jour 2	MATIN			SOIR		
	Systolique	Diastolique	Pouls	Systolique	Diastolique	Pouls
Mesure 1						
Mesure 2						
Mesure 3						
Jour 3	MATIN			SOIR		
	Systolique	Diastolique	Pouls	Systolique	Diastolique	Pouls
Mesure 1						
Mesure 2						
Mesure 3						
MOYENNE SYSTOLIQUE		MOYENNE DIASTOLIQUE		AUTOTENSIOMETRE		