



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Concordance des rapports aldostérone/rénine et aldostérone/ARP
pour le diagnostic de l'hyperaldostéronisme primaire.**

Présentée et soutenue publiquement le 24 Novembre 2023 à 16h
au Pôle Recherche
par **Lilia CHARFI**

JURY

Président :

Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHM

Assesseurs :

Madame le Docteur Claire DOUILLARD

Monsieur le Docteur Guillaume LEDIEU

Monsieur le Docteur Bodalé DJOBO

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Stéphanie ESPIARD

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

ANNEE 2023	1
LEXIQUE DES ABREVIATIONS COURANTES	5
LISTE DES FIGURES ET TABLES	6
INTRODUCTION.....	7
I. GENERALITES SUR LA SURRENALE.....	7
1. Embryologie et anatomie de la surrénale	7
2. Rapports anatomiques.....	8
3. Organisation et physiologie de la surrénale	8
II. LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE.....	11
1. Les différents acteurs du SRAA.....	11
2. Physiologie et effets biologiques de l'aldostérone.....	18
3. Régulation de la biosynthèse de l'aldostérone	18
III. HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE.....	19
1. Généralités sur l'hypertension artérielle et épidémiologie de l'HAP	19
2. Présentation clinique et biologique de l'HAP.....	20
3. Étiologies de l'HAP.....	21
4. Diagnostic différentiel.....	23
5. Complications de l'HAP.....	23
6. Prise en charge thérapeutique.....	26
IV. PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE.....	27
1. Dosage biologique	27
2. Arbre diagnostic	31
3. Comparaison des rapports.....	33
4. Explorations en seconde intention.....	38
OBJECTIF DE L'ETUDE	42
ARTICLE	43
ABSTRACT	43
INTRODUCTION.....	44
PATIENTS AND METHODS.....	47
RESULTS.....	51
DISCUSSION.....	54
TABLES AND FIGURES.....	59
ANNEXES	64
REFERENCES.....	71

LEXIQUE DES ABREVIATIONS COURANTES

Lexique français

ACTH : Hormone adrénocorticotrope
AMPC : Adénosine monophosphate cyclique
APA : adénome producteur d'aldostérone
ARP : Activité rénine plasmatique
AUC : aire sous la courbe
CLU : Cortisol libre urinaire
CRF : Corticolibérine
DHEA : Déhydroépiandrostérone
DOC : 11 désoxy-corticostérone
ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine I
ENaC : Canal sodique épithélial sensible à l'amiloride
ERK : Kinases régulatrices de signaux extracellulaires
GMPC : Guanosine monophosphate cyclique
HAP : Hyperaldostéronisme primaire
HTA : Hypertension artérielle
IEC : Inhibiteur enzyme de conversion
IMC : Indice de masse corporelle

VPN : Valeur prédictive négative
VPP : Valeur prédictive positive

IRM : Imagerie par résonance magnétique
LC-MS/MS : Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de Masse
MAP kinase : Protéines kinases inductrices de mitose
NEM : Néoplasie endocrinienne multiple
PG I₂ : Prostacycline I₂
PGE₂ : Prostaglandine E₂
PS : Test de perfusion salée
RAARP : Rapport Aldostérone/ARP
RAR : Rapport Aldostérone/Rénine
RD : Rénine Directe
RIA : Test radio-immunologique
SP : Substance P
SRAA : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone
StAR : Protéine régulatrice aiguë stéroïdogénèse
TAD : Tension artérielle diastolique
TAS : Tension artérielle systolique
TC : Test au Captopril
TDM : Tomodensitométrie

Lexique anglais

APA : Adenoma Producing Aldosterone
ARR-D : Aldosterone-to-DR ratio
ARR-P : Aldosterone-to-PRA ratio
AUC : Area Under the Curve
BMI : Body Mass Index
CCB : Calcium Channel Blockers
CT : Computed Tomography
DR : Direct Renin
IPA : Idiopathic Primary Aldosteronism
LC-MS/MS : Liquid Chromatography coupled with Mass Spectrometry

MRI: Magnetic Resonance Imaging
NPV : Negative Predictive Value
PA : Primary Aldosteronism
PPV : Positive Predictive Value
PRA : Plasma Renin Activity
RAAS : Renin-Angiotensin-Aldosterone System
RIA : Radio Immuno Assay
ROC : Receiver Operating characteristic Curve
SST : Saline Suppression Test
CapT : Captopril Test

LISTE DES FIGURES ET TABLES

FIGURES

Figure 1 : Anatomie des surrénales.

Figure 2 : Les différentes couches de la surrénale.

Figure 3 : Régulation du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Figure 4 : Cascade de formation de l'angiotensine et liaison sur ses récepteurs.

Figure 5 : La stéroïdogénèse.

TABLES

Table 1 : Causes d'hyperaldostéronisme génétique.

Table 2 : Traitements interférents.

Table 3 : Comparaison des RAR et RAARP dans la littérature.

Annexe 1 : Extrait du protocole du CHU de Lille : Déroulement du test au Captopril

Annexe 2 : Extrait du protocole du CHU de Lille : Déroulement du test de perfusion salée.

ARTICLE

Table 1 : Characteristics of the cohort.

Table 2 : Sensibility, specificity, PPV, and NPV of ARR-D and ARR-P.

Figure 1 : Confirmation of PA.

Figure 2 : ROC curve.

Figure 3 : Dissociation rate according to etiology.

ANNEXES

Table 3 : Correlations.

Table 4 : Sensibility, specificity, PPV, and NPV of ARR-D and ARR-P.

Table 5 : Impact of year on results.

Figure 4 : Correlations.

INTRODUCTION

I. Généralités sur la surrénale

1. Embryologie et anatomie de la surrénale

Les glandes surrénales, au nombre de deux, sont situées au niveau du bord supéro-interne des reins en regard des 11^{ème} et 12^{ème} côtes. Leurs formes, variables, dites « en chapeau », mesurent chez l'homme environ 3 cm de longueur, 2 cm de hauteur et 1 cm d'épaisseur, et pèsent chacune en moyenne de 4 à 6 g (1).

Chaque surrénale est formée par l'accolement de deux glandes, différentes de par leur origine et leur structure distincte :

- ❖ la corticosurrénale
- ❖ la médullosurrénale.

Le **cortex surrénalien ou corticosurrénale** d'origine mésoblastique, apparaît vers la 5^{ème} semaine d'aménorrhée, pour donner deux parties, le cortex fœtal interne, et le cortex permanent externe (2). Cette origine mésoblastique explique la possibilité de localisation secondaire de type ectopie de la corticosurrénale, notamment au niveau rénal et des organes génitaux.

La **médullaire ou médullosurrénale** provient de la crête neurale, à partir de la migration des cellules souches des ganglions sympathiques de l'ectoblaste.

C'est ainsi que ces deux sous-unités, fusionnent vers le 50^{ème} jour et forment la glande surrénale.

2. Rapports anatomiques

a. Vascularisation de la surrénale

La vascularisation de la glande surrénale est assurée par trois artères principales :

- ❖ L'artère surrénale supérieure naissant de l'artère phrénique inférieure
- ❖ L'artère surrénale moyenne naissant de l'aorte abdominale
- ❖ L'artère surrénale inférieure naissant des artères rénales (3).

Le drainage lymphatique des surrénales se fait dans les lymphonœuds lombaires pré-aortiques ainsi que les lymphonœuds lombaires latéro-aortiques.

b. Innervation de la surrénale

L'innervation est sympathique et parasympathique.

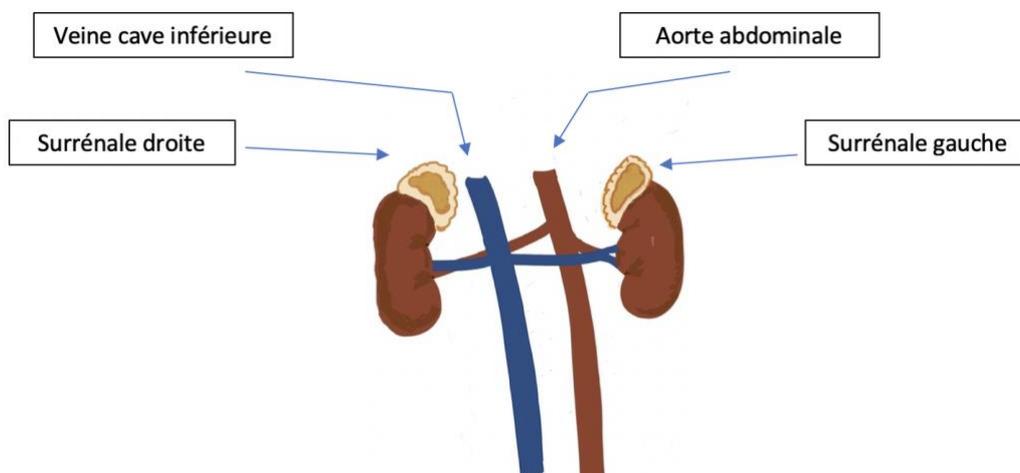


Figure 1 : Anatomie des surrénales

3. Organisation et physiologie de la surrénale

a. La corticosurrénale

Elle est constituée de trois tissus distincts de l'extérieur vers l'intérieur (4) :

- ❖ **La zone glomérulée** qui produit les minéralocorticoïdes avec pour composé final l'aldostérone. Sa synthèse est contrôlée par le système-rénine-angiotensine qui joue un rôle dans l'homéostasie hydro-électrolytique et la régulation tensionnelle.

- ❖ **La zone fasciculée** qui produit les glucocorticoïdes, avec pour composé final le cortisol. Sa synthèse est régulée par l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) hypophysaire, elle-même régulée par la corticolibérine (CRF) hypothalamique. Le cortisol a un rôle ubiquitaire. Il participe notamment à la régulation de l'homéostasie glucidique, protidique et lipidique.
- ❖ **La zone réticulée** qui régule la sécrétion des androgènes surrénaliens, la déhydroépiandrostérone (DHEA) et la delta-4-androstènedione. Elle est régulée par l'ACTH.

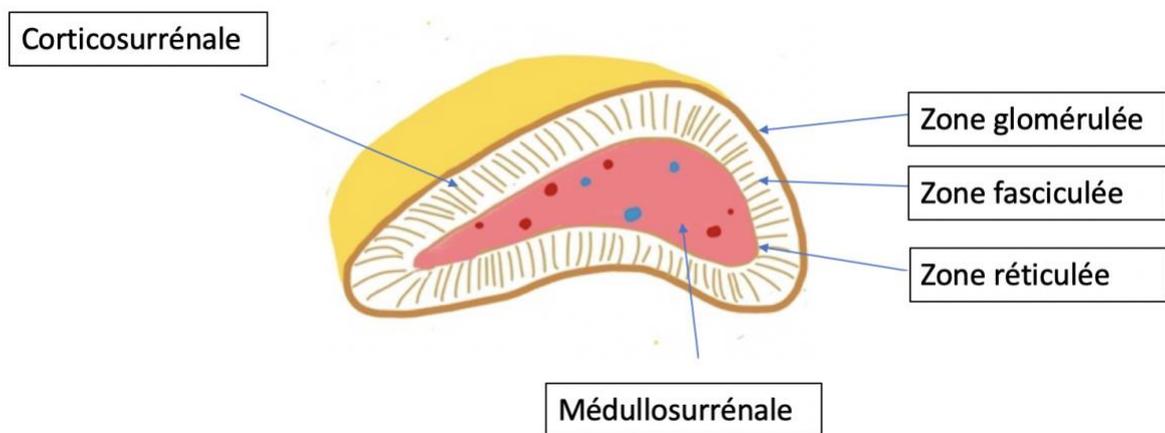


Figure 2 : Les différentes couches de la surrénale

b. La médullosurrénale

La médullo-surrénale, est un tissu neuroendocrine, qui représente 20% du poids de la surrénale. Elle régule la sécrétion des catécholamines, dont l'adrénaline et la noradrénaline, à partir de cellules chromaffines (5). Ces hormones vont par la suite agir sur les récepteurs adrénergiques *alpha* et *beta*. Les cellules chromaffines jouent également un rôle dans la synthèse des peptides ainsi que des amines bioactives (tels que l'histamine, la sérotonine, les chromogranines, et les hormones neuropeptidiques).

L'adrénaline et la noradrénaline, vont avoir de nombreux rôles via le système nerveux sympathique : un rôle cardiaque inotrope et chronotrope positif, de bronchodilatation, de vasoconstriction périphérique et splanchnique ainsi que de vasodilatation musculaire squelettique, mais également métaboliques, avec la glycogénolyse, la lipolyse et la libération de rénine (6).

II. Le système rénine-angiotensine-aldostérone

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), est l'un des principaux systèmes de régulation d'homéostasie hydrosodée et de la pression artérielle.

1. Les différents acteurs du SRAA.

a. La rénine

C'est une glycoprotéine de 40 kDa, découverte en 1898 par *Tigerstedt et Bergman* à partir de l'étude de tumeurs juxtaglomérulaires. Elle provient de la transformation de la pré-pro-rénine, en pro-rénine, puis en rénine inactivée. Celle-ci va, par la suite, être activée par l'élimination du fragment pro-rénine du peptide N-terminal, par les protéases des cellules juxta glomérulaires du rein (7).

Chez l'Homme, la rénine est codée par le gène *REN*, situé sur le chromosome 1.

Elle est synthétisée par les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire, au niveau de l'artériole afférente du glomérule. Trois types de cellules distinctes s'y trouvent (5,8) :

Les cellules juxta glomérulaires, qui sont des cellules musculaires différenciées de la paroi de l'artériole afférente du glomérule. Elles sécrètent la rénine en réponse à un stress (adrénaline ou noradrénaline), à une diminution de perfusion rénale, ou une diminution d'absorption du chlorure de sodium par la macula densa. Cette synthèse de rénine, est régulée par trois principaux acteurs intracellulaires : la voie de l'**adénosine-monophosphate-cyclique (AMPc)** qui est activée par la prostaglandine E_2 (PGE_2), la prostacycline I_2 (PGI_2), la forskoline et les hormones adrénérgiques ; la **guanosine monophosphate cyclique (GMPc)**, dont la sécrétion est stimulée par l'oxyde nitrique et le peptide natriurétique auriculaire ; et le **calcium (Ca^{2+})**, dont

l'augmentation intracellulaire inhibe directement la libération de rénine par la protéine kinase C, mais également indirectement par le blocage d'AMPc. C'est ainsi que plusieurs médiateurs qui inhibent la rénine, (tels que la vasopressine, l'Angiotensine II et les endothélines), agissent via l'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire (9).

Les cellules de la Macula Densa qui, en réponse à une variation de concentration de sodium, mais également de calcium, vont stimuler la sécrétion de rénine. Plusieurs acteurs interviennent dans cette stimulation paracrine, en particulier la synthèse et la libération de PGE2 qui va se fixer sur ses récepteurs à la surface des cellules juxta-glomérulaires et ainsi libérer la rénine (10).

Les cellules mésangiales, de fonction encore peu connue, contiennent de l'actine et de la myosine, qui leur permet de se contracter quand elles sont stimulées par les nerfs sympathiques rénaux, activés via les récepteurs bêta adrénergiques.

Le principal rôle de la rénine est de catalyser la transformation de l'angiotensinogène en angiotensine I, et cette transformation est modulée par les cytokines inflammatoires, dont le TNFalpha et l'interleukine 6. (11,12).

Notons par ailleurs, qu'il a récemment été mis en évidence que la pro-rénine, majoritairement inactive, peut avoir des effets angiotensine II indépendants via les **voies ERK** (extracellular signal-regulated kinases) et **MAP kinase** (mitogen-activated protein kinase), avec l'augmentation de l'activité de rénine pour la conversion d'angiotensine I (13).

b. L'angiotensine

L'angiotensinogène est une α 2-globuline sécrétée principalement dans les hépatocytes, mais également au niveau du tube contourné distal (13).

Sa production est stimulée par la thyroxine, l'angiotensine II, la dexaméthasone, l'éthinyl-estradiol ainsi que la bi-néphrectomie.

Elle est ensuite transformée par la rénine en angiotensine I, décapeptide inactif, qui sera transformé à son tour par l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA), en angiotensine II après hydrolyse du dipeptide His-Leu (9,14).

Ce composé final, va par la suite, agir via les récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à une protéine G, les récepteurs angiotensine AT1 et AT2, et ainsi activer la phospholipase C et inhiber l'adénylyl-cyclase sur :

- ❖ **La post hypophyse** en sécrétant de la vasopressine entraînant ainsi une réabsorption hydro-sodée au niveau du tube collecteur rénal.
- ❖ **Les surrénales** en entraînant une sécrétion d'aldostérone et une inhibition de la rénine et de l'angiotensinogène par rétrocontrôle.
- ❖ **Les reins** par une vasoconstriction de l'artériole afférente et une réabsorption de sodium au niveau du tubule proximal et distal via le canal sodique épithélial sensible à l'amiloride (ENaC) entraînant une augmentation de la pression sanguine.
- ❖ **Action vasoconstrictrice** sur les cellules musculaires lisses des parois vasculaires, et augmentation de la **force de contraction cardiaque**.
- ❖ **Rôle de facteur de croissance** pour les fibroblastes, les cellules du cortex surrénalien, les myocytes cardiaques et les cellules musculaires lisses vasculaires.

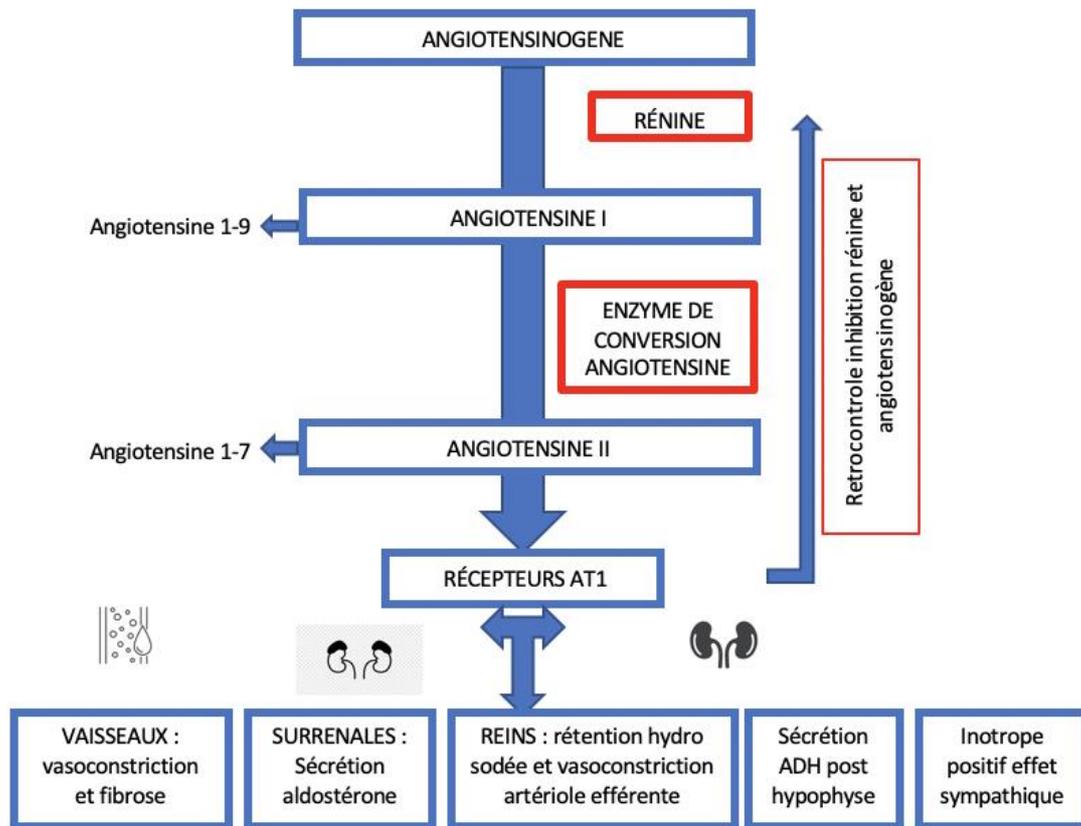


Figure 3 : Régulation du système rénine angiotensine aldostérone.

L'angiotensine II, est donc un puissant vasoconstricteur mais a également un rôle inotrope positif, de stimulation de la vasopressine, d'activation des catécholamines, et d'induction de la contraction utérine.

Pendant longtemps, les principaux peptides actifs étaient l'angiotensine II ainsi que de l'angiotensine III, issue de son clivage par l'aminopeptidase A. De nouveaux composants sont encore en cours d'étude, avec la mise en évidence notamment de l'angiotensine IV qui agit sur le récepteur AT4 dont le rôle est encore peu connu (15).

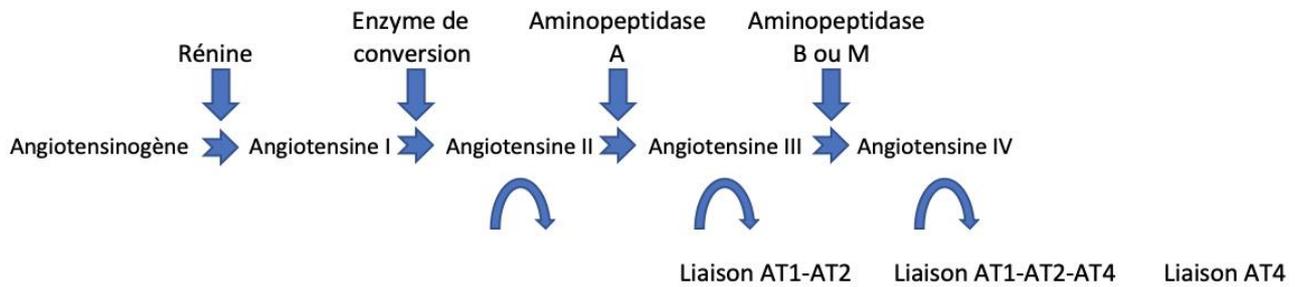


Figure 4 : Cascade de formation de l'angiotensine et liaison sur ses récepteurs

c. L'aldostérone

Les surrénales ont été caractérisées pour la première fois en 1543 par *B. Eustachi*, mais ce n'est qu'en 1936 que l'aldostérone est isolée, pour finalement être synthétisée en 1955 par *Reichstein* à des fins thérapeutiques.

L'aldostérone, produit final du SRAA, est presque exclusivement synthétisée dans la zone glomérulée, à partir d'hydroxylations et oxydations faisant intervenir le *CYP21A2* et *Cytochrome P450*. Sa synthèse est stimulée par l'angiotensine II.

En revanche, la synthèse du cortisol et d'androgènes surrénaliens par les couches fasciculées et réticulées sont dépendantes de l'ACTH. Nous détaillerons ci-dessous les différentes étapes de la stéroïdogénèse, qui résulte de multiples étapes enzymatiques, à partir du cholestérol (16).

Dans un premier temps, le cholestérol passe dans la membrane interne mitochondriale, grâce à une protéine StAR (steroidogenic acute regulation), où il sera transformé en progestérone, via deux étapes :

→ L'hydroxylation et le clivage de la chaîne latérale, permettant l'obtention de pregnenolone via le cytochrome p450

→ Puis, une fois sortie de la mitochondrie, la pregnenolone est convertie en progestérone, par une *3βéta Hydroxystéroïde-Déshydrogénase-2-isomérase* (*3β HSD*).

Dans un deuxième temps, uniquement dans la zone glomérulée, via l'aldostérone synthase (*CYP11B2*), la progestérone va subir des transformations aboutissant à la synthèse de l'aldostérone en deux étapes par la voie principale :

→ Activation de la phospholipase C et inhibition de l'adénylyl-cyclase par hydroxylation et obtention de la *11 désoxy-corticostérone* (*DOC*)

→ Conversion via la *11* puis la *18 OH corticostérone* et oxydation avec obtention de l'aldostérone. L'aldostérone agit à travers le récepteur nucléaire aux minéralocorticoïdes.

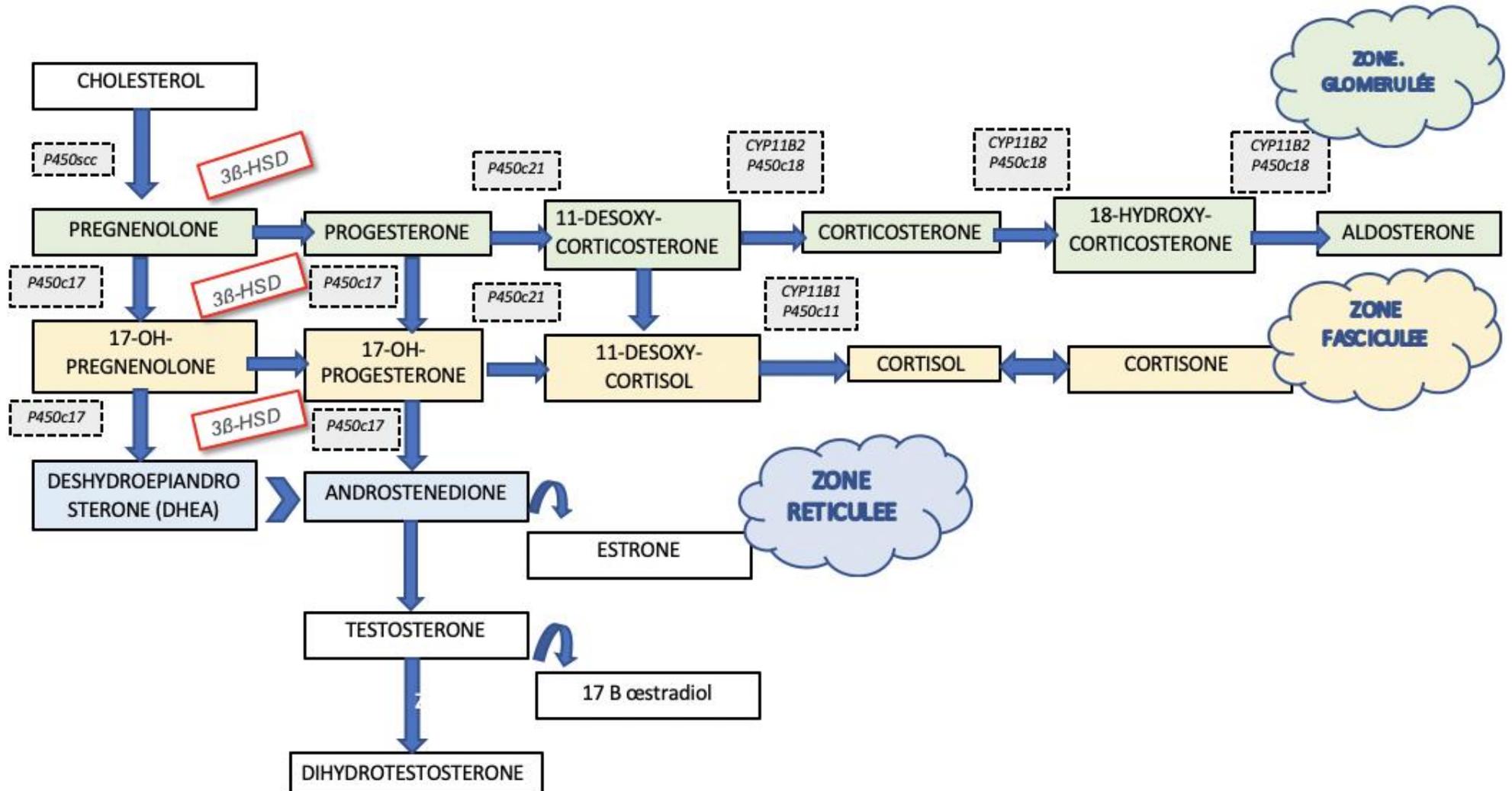


Figure 5 : La stéroïdogénèse

2. Physiologie et effets biologiques de l'aldostérone

L'aldostérone stimule l'expression du canal à sodium (ENaC) du côté luminal et de la Na⁺/K⁺-ATPase du côté basolatéral des cellules du tube contourné distal du rein mais aussi au niveau du tube collecteur favorisant ainsi la réabsorption de sodium et l'excrétion de potassium (17). Le récepteur aux minéralocorticoïdes est aussi exprimé au niveau cardiaque et vasculaire où l'aldostérone exerce donc un effet direct, favorisant notamment le développement de fibrose.

3. Régulation de la biosynthèse de l'aldostérone

La sécrétion d'aldostérone est principalement régulée par le SRAA. La baisse du potassium stimule via l'appareil juxta-glomérulaire la synthèse d'aldostérone.

L'ACTH stimule aussi à minima la production d'aldostérone au niveau surrénalien. Enfin, d'autres facteurs peuvent moduler aussi l'aldostérone. Récemment, il a été montré que les tachykinines, et la substance P (SP), stimulent la sécrétion d'aldostérone par le récepteur NK1, et sa voie de signalisation intra-cellulaire ERK. Par exemple, l'aprépitant, antagoniste NK1, va, en inhibant l'action de la SP, diminuer la production d'aldostérone d'environ 30 % chez le volontaire sain.

Ceci fait l'objet d'études dans l'hyperaldostéronisme liée à un syndrome métabolique, le syndrome d'apnée du sommeil, et l'hypertension artérielle essentielle à rénine basse (18).

III. Hyperaldostéronisme primaire

Selon les études, la prévalence de l'hyperaldostéronisme primaire (HAP) chez les patients hypertendus varie de **6 à 18%**, en moyenne **10%** (19).

1. Généralités sur l'hypertension artérielle et épidémiologie de l'HAP

L'hypertension artérielle (HTA), définie par une pression artérielle systolique >140mmHg et/ou diastolique > 90 mmHg au repos, résulte sur le plan physiologique d'une inflation hydrosodée, qui va entraîner une majoration des résistances périphériques et du débit cardiaque (20).

Dans **90%** des cas elle est dite essentielle, c'est-à-dire idiopathique, en rapport à un vieillissement des artères, une perte de l'élasticité accélérée par des facteurs de risques parmi lesquels les facteurs cardiovasculaires (tabac, diabète, obésité, syndrome métabolique, sédentarité, alcool, dyslipidémie), une alimentation riche en sel, mais aussi d'autres facteurs non modifiables, (sexe masculin, âge, etc).

A l'inverse, **5 à 10 %** des hypertendus, sont atteints d'une HTA secondaire. Ces causes secondaires peuvent être curables, mais l'existence de différents remodelages vasculaires, même avec la prise en charge de l'étiologie, empêchent parfois le retour à la normale (21).

Les principales causes d'HTA secondaire sont le syndrome d'apnée du sommeil, avec une prévalence d'environ 30%, les maladies endocriniennes (surrénalienne, acromégalie, dysthyroïdie, syndrome de Cushing, phéochromocytome, hyperparathyroïdie...), rénales (insuffisance ou polykystose rénale, sténose de l'artère rénale...), vasculaires (coarctation de l'aorte), et certains traitements (estrogènes,

ciclosporine, érythropoïétine...). Elle peut également résulter d'une atteinte génétique (syndrome de Gordon ou hypertension hyperkaliémique familiale, ou Syndrome de Liddle).

L'HAP, que nous allons étudier tout au long de ce travail est **l'une des principales causes endocrinienne d'hypertension secondaire**. L'estimation de sa prévalence est très variable, probablement en lien avec l'hétérogénéité des études à ce jour (22). Selon une méta analyse de *Kayser et al.* publiée en 2016, la prévalence varie de **3,2% à 12,7%** dans les soins primaires, et de **1% à 29,8%** en centres experts, et l'étude de Hannemann et al. (23) soutient que cette disparité des résultats semble être en lien avec une majorité d'études qui se concentrent de plus en plus sur les patients des centres de référence, alors que la prévalence de l'HAP dans la population générale reste majoritairement méconnue et probablement sous-estimée (24,25). Cependant, il semble que l'utilisation généralisée du rapport aldostérone/rénine comme test de dépistage chez les patients hypertendus a conduit à une augmentation marquée des taux de détection (26).

2. Présentation clinique et biologique de l'HAP

L'HTA est majoritairement asymptomatique, mais peut également être à l'origine de céphalées, troubles de la vision, palpitations, saignements, vertiges en cas d'hypertension sévère. La clinique, non spécifique, justifie un dépistage de l'HAP en présence de certains critères comme, une hypertension artérielle **sévère** de grade III (TAS > 180mmHg ou TAD > 110mmHg), **résistante** (TAS > 140mmHg ou TAD > 90mmHg malgré trithérapie incluant un thiazidique), chez le **sujet jeune**, avec un **retentissement cardiovasculaire ou rénal**, associée à une **hypokaliémie**, ou associée à un **incidentalome surrénalien de plus de 10 mm** (19).

L'HAP résulte d'une sécrétion inappropriée d'aldostérone et se présente biologiquement par l'association inconstante d'une **hypokaliémie** à réponse rénale inadaptée, d'une **rénine basse** en regard d'une **aldostéronémie et aldostéronurie augmentées**, entraînant une **alcalose métabolique** et parfois une altération de la tolérance glucidique.

Cette présentation biologique se distingue d'autres étiologies surrénaliennes d'hypertension artérielle secondaire, notamment le **syndrome de Cushing** qui est associée à une hypercortisolémie (cortisol à minuit et cortisol libre urinaire (CLU) augmentés et absence de freinage au Nugent). De même le **déficit en 11bêta-Hydroxylase (CYP11B1) à l'origine d'une hyperplasie bilatérale des surrénales**, se révèle par une accumulation de précurseurs minéralocorticoïdes, aboutissant à une hypernatrémie, une hypokaliémie et une accumulation d'androgènes surrénaliens qui conduit à une virilisation et, au contraire, à un déficit en cortisol.

Pour finir, **le syndrome de Liddle**, maladie génétique autosomique dominante, liée à la mutations gain des gènes *SCNN1A* (16p13), *SCNN1B* (16p12.2-p12.1) et *SCNN1G* (16p12.2) qui codent le canal sodium épithélial (ENaC), par lequel est réabsorbé le sodium dans les tubules rénaux distaux, est révélé par une alcalose hypokaliémique, et de faibles taux de rénine et d'aldostérone.

3. Étiologies de l'HAP

Dans **40%** des cas, l'HAP est en lien avec un **adénome de Conn**, défini par la présence d'un nodule surrénalien qui sécrète de l'aldostérone en quantités trop importantes. Cette sécrétion est indépendante de la rénine et du SRAA et n'est donc pas modifiée par les variations de volémie, ni par la station debout (1). Il est reconnu

à l'imagerie scannographique comme un adénome souvent de petite taille < 30 mm, et l'analyse histopathologique retrouve une prolifération de cellules spongiocytaires de grande taille et un marquage positif des cellules par le *CYP11B2* (27,28).

L'utilisation du consensus *HISTALDO* datant de 2020 permet d'assurer une nomenclature internationale et donc une compréhension et une cohérence entre les pathologistes pour le diagnostic histopathologique d'aldostéronisme primaire unilatéral. De même, des mutations somatiques dans les gènes *KCNJ5*, *CACNA1D*, *ATP1A1* et *ATP2B3* ont été décrites comme causes d'adénomes producteurs d'aldostérone.

La deuxième grande étiologie est l'**hyperplasie bilatérale des surrénales ou hyperaldostéronisme idiopathique**, avec une sécrétion anormale d'aldostérone par les deux surrénales qui sont, soit normales, soit atteintes d'hyperplasie micro ou macronodulaire.

Les corticosurrénales sécrétant de l'aldostérone, sont eux, très rares.

HAP de type I	HAP de type II	HAP de type III	HAP de type IV
<ul style="list-style-type: none">- Présence d'un gène hybride CYP11B1/CYP11B2 régulé par l'ACTH. (29)- Forme traitable par les glucocorticoïdes	<ul style="list-style-type: none">- Hypersécrétion autonome d'aldostérone non suppressible par la dexaméthasone.	<ul style="list-style-type: none">- Mutation du gène <i>KCNJ5</i> qui code pour le canal potassique de la cellule glomérulée.	<ul style="list-style-type: none">- Mutation de novo du gène <i>CACNA1H</i> canal potassique de la cellule glomérulée (30)

Table 1 : Causes d'hyperaldostéronisme génétique

Pour finir, il existe des **formes familiales d'HAP** (29), (cf Table 1) qui représentent jusque 6% des cas (31). Les principaux gènes caractérisés dans ces formes sont le *CYP11B2*, *CLCN2*, *KCNJ5*, *CACNA1H* et *CACNA1D* (32,33).

4. Diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels principaux sont les hyperaldostéronismes secondaires, liés à une sténose de l'artère rénale ou une tumeur sécrétrice de rénine. La rénine est alors augmentée. Les **pseudo hyperaldostéronismes** constituent d'autres diagnostics différentiels. Ils peuvent être d'origine génétique en lien avec des blocs enzymatiques ou des mutations du récepteur aux minéralocorticoïdes ou acquis en lien avec une intoxication au glycyrrhizine.

5. Complications de l'HAP

Une concentration inappropriée en aldostérone au long cours induit un stress oxydatif, un dysfonctionnement endothélial, une inflammation et une fibrose dans le système vasculaire, le cœur et les reins (34). C'est un problème de santé publique, soulevé par *l'équipe de Wuhan* (35), de par son risque de mortalité supérieur aux patients souffrant d'hypertension essentielle à trois ans. Une équipe australienne a même été jusqu'à prôner la rentabilité d'un dépistage systématique chez tout patient hypertendu de plus de 40 ans (36).

a. Cardiovasculaires

L'HAP, est à l'origine de multiples complications cardiovasculaires spécifiques dont les plus fréquentes sont **l'athérome infra-clinique** entraînant une augmentation de l'épaisseur intima-média carotidienne ; **l'hypertrophie ventriculaire gauche**, à

l'origine d'une majoration du volume télé diastolique du ventricule gauche et de l'épaisseur des parois. Nous rapportons également la survenue d'**infarctus du myocarde** (4% des HAP versus **0,6%** des HTA essentielles), avec **1,9 fois** plus de risque d'avoir une cardiopathie ischémique symptomatique ou revascularisée résultante, et **2,9 fois** plus d'insuffisance cardiaque symptomatique (37).

D'après une étude publiée en 2011 dans the *European Heart Journal*, l'aldostérone est à l'origine d'arythmies auriculaires caractérisées par une fibrose auriculaire, une hypertrophie myocytaire et des troubles de la conduction ($p = 0,03$) (38). La **fibrillation auriculaire** est **3,52 fois** plus fréquente que dans les HTA essentielle (39), et elle serait plus souvent réversible après surrénalectomie qu'après prise en charge médicamenteuse (40).

Pour finir, l'HAP serait à l'origine de **12,9%** des accidents vasculaires cérébraux versus **3,4%** en cas d'HTA essentielle (41).

b. Rénales

L'HAP entraîne une hyper filtration glomérulaire relative plus importante que chez les patients atteints d'une hypertension artérielle essentielle associée à une microalbuminurie et protéinurie, réversibles par le traitement de l'HTA (42).

c. Métaboliques

De manière générale, la prévalence de l'HTA augmente avec la sévérité de l'obésité et l'excès de graisse abdominale, mais les mécanismes sont peu connus. Plusieurs études soulignent deux hypothèses principales (39).

La première selon laquelle **l'insulino-résistance et l'hyperinsulinisme** qui en résultent favorisent l'hypertension. En réponse à l'insulinorésistance, le pancréas

compense en augmentant la sécrétion d'insuline pour éviter l'apparition d'un diabète. Cet hyperinsulinisme, par son activité stimulatrice de l'activité sympathique, va alors entraîner une élévation tensionnelle via le SRAA et une élévation de l'aldostérone. Donc la pression artérielle s'élèverait d'autant plus volontiers que l'insuline ne peut induire son propre effet vasodilatateur.

Par ailleurs, la **vasoconstriction généralisée** des capillaires musculaires secondaire à l'HTA, entraîne une diminution de l'action périphérique de l'insuline par une réduction du lit capillaire fonctionnel, qui alimente cette **insulinorésistance et l'hyperinsulinisme** secondaire.

Certaines études émettent l'hypothèse du rôle du tissu adipeux. Il sécrète des hormones rassemblées sous le terme d'**adipokine** (leptine, adiponectine), qui par son rôle adipogène, pro-inflammatoire et sa production d'aldostérone, pourrait être à l'origine des manifestations d'HAP chez les patients avec syndrome métabolique.

Ainsi, l'obésité est plus fréquente chez les patients avec HAP idiopathique que chez les patients avec HAP causé par un adénome de Conn ou une hypertension essentielle (43). Si le profil d'hyperaldostéronisme primaire idiopathique peut être le résultat d'une obésité, il est possible que l'excès d'aldostérone, puisse contribuer à l'excès pondéral (44). En effet l'aldostérone influence la thermogénèse, la répression des gènes du récepteur de l'insuline dans le tissu adipeux, l'inflammation, le stress oxydant, la dysfonction endothéliale et la fibrose des organes cibles. En cas d'excès d'aldostérone, ces mécanismes contribuent au syndrome métabolique, ainsi que l'incidence d'un diabète de type 2 (45).

6. Prise en charge thérapeutique

Une fois l'hyperaldostéronisme mis en évidence, le traitement pourra être médical ou chirurgical en fonction de l'étiologie identifiée, du terrain et du souhait du patient.

a. Médicamenteuse

Le traitement proposé en première intention est la **spironolactone**. Elle a une action antagoniste du récepteur minéralocorticoïde majoritairement, mais également des androgènes et un rôle agoniste de la progestérone. Elle entraîne une rétention potassique et appartient par conséquent, à la famille des diurétiques épargneurs de potassium (46). La spironolactone est introduite à faible dose à 25mg/jour et peut être augmentée jusque 150 mg voire 300 mg par jour. En cas d'intolérance, **l'éplérénone** (autre antagoniste du récepteur à aldostérone) peut être utilisé, même si son efficacité est moindre. Il sera initié à faible posologie 25mg/jour, puis la dose pourra être augmentée à 50, 100 mg par jour voire plus. L'**amiloride** (antagoniste du canal épithélial sodique) est une alternative efficace sur l'hypokaliémie.

b. Chirurgicale

Dans le cas des sécrétions unilatérales, si une prise en charge chirurgicale est retenue, elle consiste classiquement en une surrénalectomie unilatérale sous cœlioscopie, par une méthode rétro-péritonéoscopique.

Cette chirurgie, si elle est réalisée précocement va permettre de prévenir ou corriger les effets indésirables secondaires à l'HTA (47–49), avec une guérison de l'HTA dans 50,9% (50). Certaines études soutiennent la supériorité du traitement chirurgical comparé au traitement médical dans la diminution l'incidence des complications cardiovasculaires (événements cardiovasculaires majeurs, ou la mortalité), proposant la surrénalectomie comme le traitement de choix de l'HAP latéralisé (51,52).

IV. Prise en charge diagnostique

Ainsi, l'HAP de par sa **prévalence**, ses **conséquences**, ainsi que la **possibilité d'une prise en charge spécifique**, justifie un dépistage ainsi qu'un diagnostic précoce.

1. Dosage biologique

Dans le cadre du dépistage d'HAP, les dosages biologiques reposent en premier lieu sur le dosage de **l'aldostérone, et l'ARP ou la rénine directe**. Il est conseillé de réaliser toujours deux prélèvements à des temps différents car la sécrétion pulsatile de l'aldostérone peut entraîner des variations physiologiques (53).

Le dosage de l'aldostérone plasmatique a longtemps été réalisé par la technique radio-immunologique (RIA) dans le sang ou l'urine. Cette technique d'immunodosage est essentiellement manuelle, mais bien qu'elle soit très sensible, elle impose de lourdes contraintes réglementaires en raison de l'utilisation de traceurs radiomarqués (54). Cette technique dépendait de cinq types de machines en France :

- Manuels : ALDOCTK-2 (DiaSorin) ; Aldosterone Coat-A-Count (Siemens) ; ALDO-RIACT (Cisbio), Beckman.
- Analyseurs : Liaison, Liaison XL (DiaSorin) ; iSYS (ImmunoDiagnostic System)

Récemment, le dosage en chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS), est apparu comme une alternative aux méthodes radio-immunologiques (RIA). C'est une méthode d'analyse permettant d'identifier et de quantifier des molécules en fonction de leur masse (55). L'excellente spécificité de la LC-MS/MS offre un avantage analytique majeur par rapport aux immuno-dosages pour lesquels les réactions croisées entre les différents minéralocorticoïdes sont fréquentes, liées à l'utilisation d'anticorps hétérophiles.

L'arrivée de spectromètres puissants atteignant une sensibilité de détection identique à celle des immuno-dosages en fait néanmoins actuellement la technique de référence pour le dosage de l'aldostérone (dont la concentration sanguine est de l'ordre du pmol/L), avec une précision et une fiabilité supérieures dans le diagnostic d'HAP (sensibilité à **0,89** et spécificité à **0,87**) (56).

Depuis ce changement de technique de dosage, la LC-MS/MS, malgré sa bonne corrélation avec l'immuno-dosage, montre des valeurs d'aldostérone jusqu'à **37,2%** inférieures à celles des tests immunologiques (57,58). De nouveaux seuils ont donc été adaptés en fonction des institutions (59). Néanmoins, les nombreuses incohérences significatives entre les résultats des immuno-dosages et des LC-MS/MS indiquent que les mesures d'aldostérone ne peuvent donc pas être utilisées de manière interchangeable (60,61).

Concernant le dosage de l'activité rénine plasmatique (ARP), il correspond à l'**activité protéolytique** de la rénine contenue dans le plasma. Elle est appréciée par la mesure *in vitro* de la quantité **d'angiotensine I** libérée en 1 heure par l'action de la rénine sur l'angiotensinogène. Ce dosage est peu influencé par les variations de concentration de l'angiotensinogène plasmatique, et donc par la prise d'œstrogène ou les hépatopathies C'est la fraction physiologiquement active de la rénine.

Ce dosage est réalisé par les techniques d'immunodosage par RIA avec comme principaux fournisseurs en France : *CisBio, Bioassay et Diasorin, Diasource*.

Les normes dépendent des fabricants, et son principal inconvénient est qu'il s'agit d'un dosage long, entre 24-48h car réalisé manuellement. Par ailleurs les dosages en

RIA ne sont disponibles que dans quelques hôpitaux car nécessitent des autorisations en amont de l'agence nucléaire. De nouvelles techniques de dosage de l'ARP semblent se développer notamment par spectrométrie de masse en tandem (62,63).

Pour finir, le dosage pondéral direct de la rénine (= rénine directe)

est le reflet de l'**angiotensinogène**, et dépend de deux techniques principales :

- Immunodosage, avec 4 fournisseurs à disposition sur le marché français : *Adaltis, Beckman, Cisbio Bioassay, DSL France.*
- Une méthode automatisée : *Diasorin*

Au CHU de Lille, ce dosage dépend d'un immunodosage en chimiluminescence.

L'angiotensinogène, d'origine hépatique, va être modifiée par plusieurs facteurs, parmi lesquels la grossesse, la prise de contraception œstroprogestative, ainsi que les glucocorticoïdes qui augmentent tous les trois l'expression du gène de synthèse de l'angiotensinogène. Comme pour d'autres immuno-assay, le dosage de la rénine peut faire aussi l'objet d'interférences par des anticorps hétérophiles.

Ces dosages doivent se faire en condition standardisée, plutôt qu'en position couché et debout (64). C'est-à-dire, le matin, 2h après le lever, 15min en position assise, chez un patient normokaliémique ayant un régime normosodé, comme pourra en témoigner une natriurèse à **100 à 200 mmol/24h** (65).

D'après la littérature, la position couchée est celle qui offre la meilleure sensibilité et spécificité pour le rapport aldostérone/rénine (66). Cependant, du fait de la difficulté de reproductibilité, le dosage en décubitus dorsal est aujourd'hui remplacé par un dosage en position assise, considéré comme un outil de dépistage plus économique, bien corrélé au dépistage couché et debout (67,68).

De plus, bien que certaines études soutiennent qu'à l'échelle individuelle, la poursuite des traitements anti hypertenseurs n'a pas de répercussion sur le résultat des tests de dépistage (69), il est actuellement recommandé de les arrêter car ils peuvent interférer avec les dosages de différentes sortes (Cf Table 2).

Traitements	Physiopathologie	Risque
Diurétiques	Abaissent la volémie, et activent un rétrocontrôle positif sur la rénine et l'aldostérone	FN
Bétabloquants Agonistes $\alpha 2$ centraux	Abaissent la rénine via les récepteurs adrénergiques de la macula densa	FP
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion Antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine II	Suppriment le rétrocontrôle de l'angiotensine II, et activent la sécrétion de rénine.	FN
Vasodilatateurs	Induisent une stimulation du système nerveux central et par conséquent une stimulation de la sécrétion de rénine.	FN

Table 2 : Traitements interférents (FN = Faux négatifs ; FP = Faux positifs)

Ces traitements devront être arrêtés depuis 2 semaines, (ou 6 semaines en cas de prise d'antagonistes du récepteur minéralocorticoïde et d'inhibiteurs de la rénine).

Les alpha bloquants centraux, ainsi que les inhibiteurs calciques tels que le VERAPAMIL® sont autorisés. En revanche, les DIHYDROPYRIDINES tels que AMLOR® ou LERCAN® ne seront tolérés qu'en cas d'impossibilité autre, car ils font baisser le RAR. L'AMILORIDE® peut également être maintenu, jusqu'à une dose de 15 mg/j en cas d'hypokaliémie difficile à contrôler sous apport potassique.

Pour finir, les oestroprogestatifs, en principe contre indiqués chez les femmes hypertendues, devront être arrêtés depuis 6 semaines, et les micro progestatifs à activité anti minéralocorticoïde (DROSPIRENONE®) doivent être évités, car à l'origine de faux positifs (70).

De faux positifs peuvent également être retrouvés avec la prise de alpha-méthylidopa, clonidine et anti-inflammatoires non stéroïdiens, mais également en cas d'insuffisance rénale, d'âge avancé, ou en phase lutéale chez les femmes en âge de procréer (71).

2. Arbre diagnostic

D'après le **Consensus de 2016 de la Société Française d'Endocrinologie (SFE)**, ainsi que les **Recommandations Américaines** publiées en 2016 dans le **JCEM** (72), le dépistage de l'hyperaldostéronisme primaire repose dans un premier temps sur le dosage du rapport aldostérone/rénine.

L'hyperaldostéronisme primaire est évoqué devant l'association d'un rapport aldostérone/rénine supérieur au seuil diagnostique **et** une aldostérone plasmatique supérieure à 550 pmol/L (ou > 200 pg/mL) à 2 reprises pour un dosage en RIA (73).

Pour éviter de tenir compte des augmentations du rapport aldostérone/rénine, qui sont principalement liées à une rénine très basse ou indétectable, est considérée :

- Une valeur de 5mU/l pour toute valeur de rénine directe inférieure à 5mU/l
- Une valeur inférieure à 0.2 ng/ml/h et toute activité rénine plasmatique inférieure à 0.2ng/ml/h.

En revanche, le diagnostic d'HAP peut être rejeté sans étape diagnostique supplémentaire si le rapport aldostérone/rénine est inférieur au seuil diagnostique à deux reprises, **et/ou** associé à une aldostérone plasmatique inférieure à 240 pmol/L (9 ng/dL). Dans les situations intermédiaires, un test dynamique est réalisé (74).

Que ce soit avec l'activité rénine plasmatique ou la rénine directe, le rapport aldostérone/rénine présente une variabilité intra-individuelle qui justifie au moins deux dosages avant d'exclure un HAP (67). La variabilité inter laboratoire semble elle être moins importante avec la RD que l'ARP (75).

Les différents seuils des rapports, avec l'aldostérone mesurée en RIA, retenus par la SFE sont respectivement (76) :

- ❖ **64** (aldostérone plasmatique en pmol/l) et **23** (aldostérone plasmatique en pg/ml) pour la RD, exprimée en mUI/L.
- ❖ **64xC** (aldostérone plasmatique en pmol/l) et **23xC** (aldostérone plasmatique en pg/ml) pour la RD en pg/ml, (facteur de conversion 1pg/ml= C mUI/L).
- ❖ **300** (aldostérone plasmatique en pg/ml) ; **830** (aldostérone plasmatique en pmol/L) pour ARP en ng/ml/h.
- ❖ **25** (aldostérone plasmatique en pg/ml) ; et **70** (aldostérone plasmatique en pmol/l) pour ARP en pmol/l/mn.

On peut donc affirmer le diagnostic d'HAP sans réaliser de test dynamique lorsque le rapport aldostérone/rénine est élevé et que l'aldostérone plasmatique est, à 2 reprises, supérieure au seuil de 550 pmol/L (200ng/L) (73).

Ces seuils ne peuvent pas être appliqués au rapport où l'aldostérone a été mesurée en LC-MS/MS.

L'étude de *Baron S.* suggère d'utiliser respectivement 360 pmol/l soit 13 ng/dL et 46 pmol/mU comme valeur seuil pour le dosage en aldostérone basal et le rapport aldostérone/rénine, pour une sensibilité à **90,5 %** et une spécificité à **95,1 %** (77).

A noter que ces seuils correspondent à des valeurs 35% et 28% plus basses que les valeurs seuils si l'aldostérone était dosée en RIA.

Au CHU de Lille, en l'absence d'études spécifiques, les seuils retenus pour le rapport aldostérone/ARP (RAARP) et aldostérone/RD (RAR) sont 30% plus bas que les seuils pour un dosage d'aldostérone en RIA soit respectivement **210** et **16**, pour une aldostérone dosée en LC-MS/MS en pg/ml, une rénine en uU/ml et une ARP en ng/ml/h.

3. Comparaison des rapports

Il existe peu d'estimations valides des caractéristiques du dosage du rapport aldostérone/rénine, que ce soit avec l'activité rénine plasmatique (ARP) ou la rénine directe (RD), et l'ensemble des seuils utilisés sont critiquables principalement en raison d'études de faibles niveau de preuve, peu uniformes (78).

Une méta-analyse réalisée par *Hung et al.* a essayé d'analyser la sensibilité et la spécificité des rapports aldostérone/rénine en fonction des différents seuils mais n'a pas été en mesure d'identifier le meilleur seuil en raison de sa variabilité d'un dosage à l'autre (79).

En effet, l'étude de *Nicholas et al.* a montré que les concentrations d'aldostérone, d'activité rénine et de leur rapport, différaient lors de la répétition des tests, et ce, même en conditions standardisées, de normokaliémie après arrêt des agents antihypertenseurs (80). Ceci a été confirmé par l'étude Hypertension *par Gian et al.* retrouvant une reproductibilité élevée du rapport aldostérone/rénine répété, chez les patients atteints d'adénomes producteurs d'aldostérone, mais pas dans d'autres sous-

types d'HAP. Toutes ces variabilités et difficultés de reproductibilités sont donc à l'origine de difficultés à comparer ces rapports (81).

La RD est à ce jour préférée au dosage de l'ARP de par sa reproductibilité facile, sa rapidité et son faible coût (82). Sa bonne performance diagnostique a été démontrée dans une méta-analyse de *Xiyue Li* avec une sensibilité à **0,89**, et une spécificité à **0,96** (83,84).

Plusieurs études, dont l'étude *Burrello et al.* (2016) (85) suggèrent donc de remplacer le RAARP par le RAR, leurs pouvoirs diagnostics étant non significativement différents (86–88). Il semble néanmoins que la sensibilité du RAARP soit supérieure au RAR, comme dans l'étude de *Lonati et al.* qui retrouve un taux de faux positif supérieur avec le dosage d'ARP qu'avec la RD (89), avec en conséquence une spécificité à **0,85** et **0,78** respectivement en position couchée et debout pour le RAARP et à **1** et **0,95** pour le RAR.

Nous avons repris les différentes comparaisons des deux rapports, retrouvées dans la littérature (Cf Table 3).

Référence	Patients	Conditions de prélèvements	Méthode de dosage	Critère diagnostic HAP	Principaux résultats
<i>Ferrari et al. (86)</i>	36 patients hypertendus dont 9 adénomes surrenaliens	-Arrêt des anti-HTA pendant 7-10 jours chez tous les patients -Prélèvements sanguins en position couchée pendant 1h	-ARP : RIA -RD : immunoradiométrie BioRad Renin III	<u>Diagnostic APA sur :</u> augmentation du rapport aldostérone/rénine et présence d'une masse surrenalienne. Pas de réalisation de prélèvement veineux surrealien ou test dynamique de suppression de l'aldostérone.	- Corrélation RD et ARP ($r = 0,98, p = 0.0001$). même pour ARP < 5 ng/ml/h ($r = 0.83, p = 0.0001$). - Corrélation RAR et RAARP ($r = 0,96 ; p = 0,0001$), même avec ARP < 5 ng/ml/h ($r = 0,97$).
<i>Glinicki et al. (88)</i>	Total 62 patients : -10 HAP -25 incidentalomes, -11 adénomes surrenaliens -5 syndromes Cushing, -6 cas rares -Groupe contrôle : 35 volontaires sains.	-Arrêt anti HTA pendant 7-14 jours chez tous les patients -Prélèvement après une nuit de repos en position couchée (0 h), puis en position debout après deux heures de marche (2 h).	-ARP : RIA (CISbio, France). -RD immunoradiométrie (CISbio, France). -Aldostérone : RIA (ZenTech, RIAZENco). -aldostérone urinaire : RIA	<u>Critères diagnostiques d'HAP :</u> 1.Aldostérone sang > 15 ng/dl ; 2.ARP ≤ 0,3 ng/ml par heure ; 3.Ratio RAARP ≥ 40 ; 4.Aldostérone urinaire ≥ 12 µg/24h. Confirmation HAP chez 6/10 cas par l'examen histopathologique et dans 1 cas par test de Captopril.	- Corrélation RAARP (ng/dl par ng/ml) et RAR (pg/ml) en position couchée $r = 0,9162 ; p < 0,01$ et après 2 heures de marche $r = 0,7765 ; p < 0,01$. - Aires sous la courbe (AUC) pour RAARP (0 h), RAARP (2 h), RAR (0 h) et RAR (2 h) : 0,98, 0,99, 0,98 et 0,97 avec les seuils respectifs : 115 (Se 0,9 ; Sp 0,99), 132 (Se 0,80 ; Sp 1), 100 (Se 0,7 ; Sp 0,99) et 164 (Se 0,60 ; Sp 1).
<i>Lonati et al. (89)</i>	- 88 patients hypertendus Chacun a bénéficié du dosage : ARP, RD, et aldostérone plasmatique.	- Poursuite anti HTA chez 76 patients. (IEC ou ARA II ou diurétiques ou b-adrénocepteurs, ou antagonistes du calcium). -Prélèvement entre 08H et 12H en position couchée pendant 45 min et après 60 min de position debout active .	-ARP : RIA (REN-CTK ; DiaSorin, Saluggia, Italie), -RD : chimiluminescence (DiaSorin). -Aldostérone : RIA (ALDOCTK-2; DiaSorin).	HAP exclu si ARP post stimulus postural > position couchée et imagerie (échographie, TDM ou IRM) négative pour les anomalies rénales ou surrenaliennes. Pas de test de suppression ou cathétérisme pour confirmer HAP. Confirmation histologique pour 10 patients.	Relation linéaire RAR et RAARP très significative en position couchée $r = 0,88$ et debout $r = 0,92$. -ARP et RD plus élevées et PAC significativement plus basse chez patients sous antagonistes du SRA, versus non traités (respectivement 0.8 vs.0 ($p < 0,01$)). - RAR et RAARP similaires en position couchée et debout, -RAARP seuil < 30 : Sp 0,85 (couché) ; 0,78 (debout). -RAR seuil < 3,7 : Sp 0,95 (debout) ; 1 (couché)

<p>Unger EJE 2004 (90)</p>	<p>83 patients dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> -50 tumeurs surrenaliennes, (17 adénomes surrenaliens, 12 phéochromocytomes, 21 masses surrenaliennes non fonctionnelles -10 témoins HTA essentielle -23 témoins sains 	<p>-Poursuite des antihypertenseurs interférents spironolactone.</p> <p>-Prélèvements en position verticale entre 8 h et 9 h.</p>	<p>-Aldostérone : RIA (Byk & DiaSorin, Dietzenbach).</p> <p>-ARP : RIA (Byk & DiaSorin).</p> <p>-RD : immunoenzymatique chimiluminescent (Nichols Institute Diagnostics, Bad Nauheim, Allemagne).</p>	<p><u>Diagnostic adénome surrenalien sur</u> : bilan biologique RAARP > 300 ng/ml/h et Aldostérone plasma > 200 ng/l</p> <p>Et présence d'une masse surrenalienne au CT ou MRI.</p> <p><u>Confirmation par</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> -augmentation excrétion urinaire d'aldostérone -test de perfusion salée, -Cathétérisme surrenalien, -Anatomopathologie post opératoire 	<p>-Corrélation significative RAARP et RAR $r = 0,91$ ($p = 0.001$)</p> <p>-RAARP seuil de 680 (Se 100 %, Sp 91,8 %, AUC = 0,992). Si considération supplémentaire aldostérone sérique de 200 ng/l seuil : 330 (Se 100%, Sp 100%, AUC = 1.0),</p> <p>-RAR seuil de 90 (Se 100 %, Sp 98,6 %, AUC = 0,996). Si considération supplémentaire aldostérone sérique de 200 ng/l, seuil : 62 (Se 100%, Sp 100 %, AUC = 1).</p>
<p>Hartman et al. (55)</p>	<p>111 patients</p>	<p>-Poursuite anti HTA.</p> <p>-Condition prélèvement non renseignées</p>	<p>-RD : Nichols Advantage® immunochimiluminométrie</p> <p>-ARP : RIA Diasorin RENCTK (Angl)</p>		<p>-Coefficient de corrélation global de 0,98 (n = 110) pour tous les résultats.</p>
<p>Oliviero et al.(91)</p>	<p>474 patients hypertendus.</p> <p>Les patients avaient le dosage d'aldostérone et de PRA (N : 165) ou RD (N 309)</p>	<p>-4 semaines de wash-out sans traitement anti-HTA pour tous les patients.</p> <p>Si besoin verapamil et alpha-bloquants (prazosine/doxazosine)</p> <p>-Dosages matinée (9 h et 10 h) après 2 h en position debout et 10 min en position assise.</p>	<p>-RD : chimiluminescence (San Juan Capistrano, CA) automated Nichols Advantage System.</p> <p>-Régime contrôlé en sodium (NaCl, 110-120 mmol/j) 3 jours avant le prélèvement. Patient récusé si NaU <100mmol la veille.</p>	<p>Pas d'information sur les critères diagnostics d'HAP.</p>	<p>-Corrélation ARP et RD ($r=0,87$; $r=0,75$; $p < 0,0001$),</p>

<p>Gian Paolo Rossi et al. (2010) (92)</p>	<p>251 patients dont : -16 (6,4 %) masse surrénalienne sécrétant aldostérone, -17 (6,8 %) d'IHA et -218 (86,7 %) HAP.</p>	<p>-Poursuite inhibiteurs calciques à longue durée d'action nifédipine ou amlodipine,doxazosine.</p> <p>-Prélèvements en conditions standardisées</p>	<p>- ARP RIA.</p> <p>-RD : Liaison Direct Renin (DiaSorin, Saluggia, Italie),</p> <p>-Mesure excrétion urinaire de Na+ / 24 heures</p>	<p><u>Diagnostic d'HAP =</u> >Résultats biologique >Cathétérisme veine surrénale ou scintigraphie surrénalienne >Histopathologie chirurgie >Correction par traitement ou surrénalectomie.</p> <p>Test confirmation au Captopril oral (50 mg) réalisé en position assise</p>	<p>-AUC RAR (0,896) RAARP (0,976) non différentes significativement.</p> <p><u>-Indice de Youden :</u> RAR seuil 27,3 ng/mlU/ RAARP seuil 19,5. RAR : Se 75 % et Sp 91,3 %, VPP 36,7 % et VPN 98,2 %,</p>
<p>Burrelo et al. (85)</p>	<p>100 patients hypertendus avec suspicion d'HAP.</p>	<p>-Pas de traitement interférent</p> <p>-Prélèvements matin après levés > 2H et assis 15 min</p>	<p>-ARP RENCKT : RIA (DiaSorin, Saluggia, Italie).</p> <p>-RD : chimiluminescence (LIAISON®, DiaSorin, Saluggia, Italie).</p>	<p>-Seuil de positivité RAR : 3,7 ng/dl (102,6 pmol/L) RAARP: 30 ng/dL(832pmol/L) aldostérone ≥ 10 ng/dL</p> <p>-Si RAR ou RAARP positif → test de confirmation (perfusion salée ou Captopril).</p> <p>Si tests de confirmation discordant avec RAR ou RAARP : exclusion du patient</p> <p>Cathétérisme pour distinguer étiologie d'HAP.</p>	<p>-Corrélation positive RD et ARP (r = 0,7 ; p< 0,001) ; même pour ARP < 1 ng/mL/h et RD < 12 mU/L; (r = 0,3 ; p = 0,001) ;</p> <p>- RAR : Se 90% Sp 98,7%, VPP 94,7%, VPN 97,4%</p> <p>-RAARP : Se 100%, Sp 73,3%, VPP 50% ; VPN 100%.</p> <p>-AUC RAR 0,989 et RAARP 0,934 ; pas significativement différentes.</p>

Table 3 : Comparaison des RAR et RAARP dans la littérature.

Différentes études qui ont comparé les rapports RAR et RAARP. HTA : hypertension ; ARP : activité rénine plasmatique ; RIA : radio immunologique ; RD : rénine directe ; APA : adénome producteur aldostérone ; RAR : rapport aldostérone/rénine ; RAARP : rapport aldostérone/ARP ; HAP : hyperaldostéronisme primaire ; IEC : inhibiteur enzyme de conversion ; ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ; PAC : concentration aldostérone plasmatique ; IHA : hyperaldostéronisme idiopathique ; AUC : aire sous la courbe. (r = corrélations ; p = p value).

4. Explorations en seconde intention

a. Dosages dynamiques

Pour affirmer le diagnostic d'HAP, un test dynamique est parfois nécessaire. Certaines équipes le réalisent de manière systématique. Certaines études soulignent néanmoins une grande variabilité de ces tests de confirmation, en fonction de leur réalisation, interprétation et vérification (79).

Deux tests sont majoritairement réalisés :

Le test de perfusion salée qui a pour objectif de créer une expansion volémique aigue, par l'administration intra veineuse de 2L de NaCl 0,9% sur 4H, et ainsi freiner l'axe minéralocorticoïde et donc l'aldostérone plasmatique. Ses principales contre-indications sont l'hypertension artérielle non contrôlée et l'insuffisance cardiaque ou œdème aigu pulmonaire.

Les différents dosages d'aldostérone sont réalisés à T-1H ; T0 ; T2H ; T4H.

Selon le protocole utilisé au CHU de Lille, si l'aldostérone, dosée en RIA freine à ≤ 50 pg/ml, alors le bilan est en défaveur d'un HAP. En revanche, en l'absence de freinage ou une aldostérone > 100 pg/ml, la présence d'un HAP est affirmée. Entre deux, les valeurs sont considérées dans la zone grise. Le test de perfusion salée est le plus sensible pour tenter de discriminer les forme sensibles ou indépendantes à l'angiotensine.

Le test au CAPTOPRIL, lui, a pour objectif d'affirmer un HAP mais peut également orienter sur l'étiologie, et différencier les adénomes de Conn non freinables des hyperplasies bilatérales des surrénales bien que la faible performance diagnostique à visée étiologique ne permette pas son utilisation en pratique.

L'administration de CAPTOPRIL par voie orale, freine le système rénine angiotensine, en inhibant, l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'aldostérone diminue et la rénine augmente. Il se réalise après administration de 25mg de CAPTOPRIL per os, puis dosage de la rénine active et aldostérone a T0 et T120 min. Les contres indications sont la grossesse, l'insuffisance cardiaque et la déplétion sodée.

Si l'aldostérone en RIA à T120min baisse $\geq 30\%$, alors on infirme un HAP. Si l'aldostérone baisse de $> 150\text{pg/ml}$ alors c'est évocateur d'une hyperplasie idiopathique des surrénales. En revanche, si T120min non freiné ou baisse $< 150\text{pg/ml}$, alors c'est évocateur d'un adénome de Conn.

L'utilisation de la LC-MS/MS impose aussi de revoir ces seuils d'aldostérone plasmatique définis en RIA, notamment celui de la perfusion salée (93). *Fries et al.* ont proposé un seuil de 83 pmol/L soit 30 pg/ml (94) et *Fuss et al.* un seuil de 1495 pmol/L soit 54ng/dL en RIA avec une sensibilité à 95 %, et une spécificité à 87% (95).

b. Exploration radiologique et fonctionnelle

Une fois le diagnostic positif d'HAP confirmé, la réalisation d'une imagerie complémentaire, va nous orienter sur son origine étiologique.

Le scanner surrénalien en coupes fines (3mm) sans injection sera réalisé en première intention dans le but de rechercher une anomalie morphologique surrénalienne en faveur d'un adénome de Conn avec une densité faible de 20-40 UH (Unité de Hounsfield), ou d'une hyperplasie. Il permet de mettre en évidence les formations nodulaires de plus de 0,2cm ou l'hypertrophie surrénalienne en comparant l'épaisseur du pilier du diaphragme avec celle des branches de la surrénale. Celui-ci peut, dans

un second temps, être complété par une IRM en cas de nodules surrenaliens non caractérisables au scanner (96).

La scintigraphie au noriodo-cholestérol, marquée à l'iode 131, pourra également en seconde ligne aider à différencier un adénome de Conn qui fixe de manière unilatérale avec une extinction du parenchyme controlatérale, d'une fixation bilatérale symétrique dans l'hyperplasie ou asymétrique dans l'hyperplasie associée à un macro nodule fonctionnel. Mais cet examen est coûteux et contraignant car il nécessite un freinage 7 jours auparavant par dexaméthasone (1mg/j) pour inhiber l'ACTH, et donc la sécrétion fasciculée et réticulée. Il faut également saturer la thyroïde par du LUGOL, ou comprimé d'iode de potassium, et bloquer le cycle entéro hépatique de cholestérol par colesthyramine. Pour finir sa sensibilité de 69%, est diminuée en cas de surcharge pondérale.

Une fois l'hypersécrétion affirmée biologiquement, le bilan étiologique pourra être complété si besoin par la mise en évidence d'une latéralisation ou non de la sécrétion par la réalisation d'un cathétérisme veineux surrenalien. Le prélèvement de la veine surrenale est une technique qui rencontre un succès qui peut atteindre jusqu'à 97 % entre des mains expérimentées (97), et modifier la prise en charge de près de 35,7 % des patients atteints d'HAP qui auraient autrement été mal traités sur la base des résultats de la tomodensitométrie ou d'autres modalités (96).

D'après le consensus de 2016, une indication à un cathétérisme veineux surrenalien a été retenue pour les patients qui sont candidats à la chirurgie de plus de 35 ans, quel que soit le résultat de l'image en coupe et chez les jeunes de moins de 35 ans, en l'absence de nodule surrenalien unilatéral évoquant un adénome de Conn.

Le prélèvement est dit sélectif, et donc interprétable, si le rapport entre le cortisol dosé au niveau de la veine est au moins deux fois supérieur à celui dosé en périphérie. Le cathétérisme sera alors considéré latéralisé, si l'aldostéronémie standardisée par la cortisolémie est au moins quatre fois plus élevée du côté dominant que du côté opposé. Avec le dosage de l'aldostérone en spectrométrie de masse, le seuil de latéralisation pourrait aussi probablement être abaissé.

OBJECTIF DE L'ETUDE

Comme nous l'avons développé ci-dessus, l'HAP est une maladie qui reste un enjeu de santé publique et qui, de par ses conséquences importantes, possiblement réversibles, majoritairement cardiovasculaires et rénales, justifie un diagnostic et une prise en charge précoces. Cependant son diagnostic reste difficile, basé sur des dosages dont les seuils, déterminés à partir d'études de faible niveau de preuve, nécessitent la réalisation complémentaire d'un test dynamique, pour confirmer ou non la sécrétion.

Les données de la littérature, ainsi que le consensus de la Société Française d'Endocrinologie, attestent que le rapport aldostérone/rénine reste le paramètre de choix pour le dépistage de l'hyperaldostéronisme primaire, présentant la meilleure sensibilité (68% à 94%) et valeur prédictive négative, par rapport aux autres valeurs biologiques disponibles (kaliémie, aldostéronémie plasmatique, aldostéronurie).

Cependant depuis les modifications de technique de dosage, il semble que le dosage de RD en chimiluminescence, plus rapide et plus standardisé, tend à être préféré au dosage d'ARP en RIA, déremboursé. En pratique clinique, nous disposons encore à Lille du dosage de l'ARP et nous remarquons très fréquemment une dissociation entre ces deux différents rapports.

L'objectif principal de cette thèse est aussi d'étudier le pouvoir discriminant des rapports aldostérone/ARP (RAARP) et aldostérone/rénine (RAR) dans le cadre du diagnostic de l'HAP, en se basant sur les tests dynamiques (Test de perfusion salée ou test au Captopril) comme gold standard.

ARTICLE

Concordance of aldosterone/renin and aldosterone/ARP ratios for the diagnosis of primary hyperaldosteronism

Key words : Primary hyperaldosteronism, aldosterone/renin ratio, aldosterone/PRA ratio, Captopril test, saline perfusion test, LC-MS/MS, Renin angiotensin aldosterone system.

Word count: 3824

Number of Figures : 4

Number of Tables : 5

Sources of support: The study was supported by Lille University Hospital.

Abstract

Introduction : Primary hyperaldosteronism (PA) is the main endocrine cause of hypertension and a major cause of cardiovascular and renal complications. Since specific therapy is available, the screening of PA in patients with an increased likelihood of PA must be performed. This screening is based on the ratio aldosterone to renin, and the direct measurement of the active renin (DR) by automatized immunoassay has progressively replaced the initial evaluation by the plasmatic renin activity (PRA).

Objective : To compare the ratio aldosterone to DR (ARR-D) and the ratio aldosterone to PRA (ARR-P).

Patients and method : Patients with hypertension and suspicion of PA who had a simultaneous measurement of aldosterone (by LC-MS/MS), DR (with IDS-iSYS Direct Renin® kit), and PRA (with Beckman® Angiotensin I RIA® kit) under standardized conditions and a saline suppression test (SST, cutoff for the diagnosis of PA-aldosterone ≥ 50 ng/ml) or a Captopril test (CapT, cutoff a decrease of aldosterone $\leq 30\%$).

Résultats : 87 patients were included. Mean age was 48 ± 13 years, and 57.5% were women. We considered two distinct groups, those with discordant ARR-D and ARR-P reports, and those without discordant results using our usual cutoff (ARR-D : 16 pg/ml per $\mu\text{IU}/\text{m}$; ARR-P: 210 pg/mL per ng/ml/h). 52.9% of the patients (n=46) had a discordant result of the ARR-D and ARR-P. The SST performed in 71.3% of patients and the CapT in 28.7% confirmed the presence of PA in a total of 25% of patients (n=21). Sensitivity and specificity were 95.2% and 18.2% respectively for ARR-P and 61.9% and 77.3% for ARR-D. The area under the curve (ROC) of the two ratios was not significantly different (ARR-P : 0.71 vs ARR-D 0.69 ; $p=0.7704$).

Conclusion: This study shows that, despite the high rates of discordance between the ARR-D and ARR-P, the diagnostic performance of the two reports is not significantly different for the positive diagnosis of PA, with the suppression test as the gold standard. Nevertheless, the ratio is mainly used to screen for PA, and the greater sensitivity of ARR-P compared with ARR-D could lead us to reconsider its place in screening.

Introduction

Primary hyperaldosteronism (PA) is the main endocrine cause of hypertension.

Its prevalence in newly diagnosed hypertensive patients referred to hypertension centers was estimated at **11,2%** in the largest prospective study (98), but its prevalence may reach more **20%** in patients with drug-resistant hypertension (99).

From the 1990s, evidence of an excess rate of cardiovascular and cerebrovascular events and early renal and cardiac damage, compared to blood pressure matched patients with essential hypertension (100) has highlighted the need to screen this condition. More importantly, even if randomized prospective trials are still lacking, targeted therapy with anti-aldosterone drug or surgery in case of unilateral form reduces the onset of complications (51,40).

There are no specific symptoms of PA, and hypokalemia is observed in less than **40%** of the cases (26). Experts and academic society including Endocrine Society (101) and the French Endocrine Society (102) recommend screening for PA in patients with increased likelihood of PA : grade 2 or 3 hypertension, resistant hypertension, hypertension controlled by four or more antihypertensive drugs, spontaneous or diuretic induced hypokalemia, adrenal incidentaloma, excessive target organ damage for the duration and the grade of the hypertension.

Isolated measurement of plasmatic or urine aldosterone or plasmatic renin activity are not enough reliable for the diagnosis of PA and salt loading to test suppressibility of aldosterone cannot be performed in every patient in current practice.

The ratio aldosterone to renin has been introduced in 1981 by *Hiramatsu et al.* as a diagnostic tool for PA, (103) appearing immediately very performant for APA but more variable in IHA (104). The plasma renin activity (PRA) value has been the primary denominator used to validate this ratio (98,105), but direct measurement of active renin (DR) by new immunoassay methods on automated multianalyzer systems has challenged the place of PRA in the diagnostic of PA (106,107).

Compared to the PRA, the direct measurement of active renin (DR) offers the advantages of being easier to use and requiring less time, labor, and effort. Furthermore, by using renin calibrators, it enables direct comparison of data between laboratories. As a result, many centers have switched out the PRA for it (92,108).

Studies using simultaneously DR and PRA have shown a strong correlation between the aldosterone-to-renin ratio with RD (ARR-D) and the aldosterone-to-renin ratio with PRA (ARR-P) (108,107), correlation weaker for low value of PRA (107,92,91). ROC analysis did not show any significant differences in the AUC of the ARR-D and the ARR-P (86,92,107) . However, most of these studies presents limitations: interfering antihypertensive drugs pursued for the evaluation (88,89), sampling in supine or upright position (86,85). Indeed, guidelines recommended standardized condition for the measurement of the aldosterone and renin including stopping interfering drugs and sampling in the morning while patients have been out of bed \geq 2h and in seating positions (109,76). Finally, even if the choice of a gold standard for the diagnosis of PA remain controversial, especially for idiopathic primary hyperaldosteronism (IPA), the positive diagnostic of PA was based on the ratio itself in some studies (91,85).

The aim of this study was to compare the diagnosis value of the ARR-D and the ARR-P in a cohort of patients presenting with suspicion of PA and explored in standardized conditions according to guidelines. In this study, the result of dynamic tests (Saline Test or Captopril test) was used as the gold standard for the diagnosis of PA and measurement of aldosterone was performed by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (LC-MS/MS).

Patients and methods

Patients selection and study design

This retrospective single-centre study was conducted from December 2019 to June 2023 in the Endocrinology, Diabetology, Metabolic Diseases and Nutrition Department of Lille University Hospital (CHU). Patients admitted for suspicion of PA who had a simultaneous measurement of aldosterone, renin and plasma renin activity under standardized conditions and a dynamic test on the same day (Saline test or Captopril test) were included. Antihypertensive drugs were stopped at least 2 weeks before the evaluation and 6 weeks for mineralocorticoid receptor antagonists. Calcium channel blockers (CCB) including dihydropyridines and alpha-blockers could be continued. Blood collection was performed in the morning, after the patient has been up (sitting, standing, or walking) for at least 2 hours and seated for 5 – 15 minutes. After basal sampling, a half-sitting position is maintained for 1 hour, after which the suppression test is started (T0). For the saline suppression test, 2L of isotonic saline solution (0.9%) is infused for 4 hours. Sampling is performed every hour during the test. For the Captopril test, 50 mg of captopril is administered orally, and blood sampling is performed at T+1H et T+2H. Exclusion criteria included secondary PA, history of adrenal surgery, and estroprogestative contraception. The study was conducted in accordance with the methodology MR-003 of the French data protection authority (CNIL).

Hormonal assay

Aldosterone was measured by LC-MS/MS on an Acquity Xevo TQXS system from Waters®. The sensitivity of the method enabled the lower limit of quantification to be

reduced to 8 pg/mL. The intra- and inter-run coefficients of variation are $\leq 7.2\%$ and 8.4% respectively.

Direct renin was measured with automated immunoassay technology based on chemiluminescence (ECLIA method) using the IDS-iSYS Direct Renin® kit on the iSYS® analyser. The limit of quantification is **5 $\mu\text{IU/mL}$** , the intra- and inter-series coefficients of variation are less than 2% and 8% respectively.

PRA were measured using the Beckman® Angiotensin I RIA® Kit. The limit of quantification is **0.2 ng/mL/h**, the intra- and inter-series coefficients of variation are less than 15% and 20% respectively.

The laboratory's participation in external quality assessments (6 x 2 comparisons/year) shows excellent precision of results (accuracy) for the aldosterone, DR and PRA with an average bias of $\pm 7\%$, $\pm 8\%$ and $\pm 15\%$ of the mean values of peer laboratories using the same assay method.

Clinical and biological data

The following biological data were extracted from the laboratory secure information system : serum aldosterone (pg/ml), direct active renin ($\mu\text{UI/ml}$), plasma renin activity (ng/ml/h), serum (mmol/L) and urine (mmol/24h) Na^+ and K^+ levels, serum (mg/L) and urine (mg/24H) creatinine levels, glomerular filtration rate, aldosterone at T0H, T2H, T4H of the saline suppression test and renin, aldosterone at T0H, T1H, T2H of the Captopril test. The following information were extracted from patients electronic medical files: sex, age at the evaluation, weight (kg), height (cm), body mass index (BMI) (kg/m^2), systolic and diastolic blood pressure (mmHg), treatment, final diagnostic after further investigations.

When PRA values were below 0.2 ng/mL/h, the PRA value was adjusted to 0.2 ng/mL/h for all patients in order to calculate the ARR-P. Similarly, when DR values were below 5 uU/ml, the value was adjusted to 5 uU/ml to calculate the ARR-D. With aldosterone measured in LC-MS/MS, thresholds used in our center to consider a positive ratio is **16 for the ARR-D** and **210 for the ARR-P**. We considered two distinct groups, those with discordant results between the ARR-D and the ARR-P, referred to as the "dissociated" group, and those with concordant results, referred to as the "concordant" group.

Patients were considered having a PA if the nadir of aldosterone was ≥ 50 ng/mL (94) during the saline suppression test (SST) accordingly to recent study using aldosterone measured by LC-MS/MS (25,26,27), or if the aldosterone was suppressed $\leq 30\%$ by Captopril (CapT).

Statistical analysis

Categorical variables are expressed as percentages. Quantitative variables are expressed as mean (\pm) standard deviation or median [25th-75th percentile] accordingly to the normality of distribution assessed graphically and using the Shapiro-Wilk test. The association between aldosterone and renin determinations and other biological parameters were examined using Spearman rank correlation analyses. Dissociated and concordant populations were compared using Chi-square tests for qualitative variables and Student's t test or Wilcoxon test for quantitative variables. Correlations between these variables were analyzed using the Fisher test with adjustment. The discriminatory power of the ratios was assessed by operator characteristic curves (ROC), to identify the best discriminatory threshold we used the Youden index. The AUCs of the two ratios were compared using the DeLong test. All p-values were 2-

sided, and a p-value < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed with SAS software version 9.4.

Results

Description of the population

92 patients underwent simultaneously measurement of DR and PRA and a confirmatory test during the study period. Five patients who had interfering treatment with the system renin-angiotensine-aldosterone were excluded. Of the 87 patients included, the mean age was 48 ± 13 years at the time to the evaluation, and 57,5% (n= 50) were women. All patients had hypertension. Eight % (n = 7) of the patients were untreated, 31 % (n = 27) were on calcium channel blockers, 9 % (n = 8) on alpha-blockers, and 52 % (n = 45) on combination of a CCB and alpha-blockers. Median blood pressure at the evaluation was 141/87mmHg [133/80 - 157/96].

The mean BMI was 29.6 ± 5.5 kg/m² 20.7% (n = 18) of the patients had a normal BMI, 34.5% (n = 30) were overweight and 29.9% (n = 26) were obese. The main clinical and laboratory characteristics are described in Table 1.

Correlation and comparison between DR and PRA, ARR-D and ARR-P

DR and PRA as well as the ARR-D and ARR-P were significantly correlated ($r = 0,38$; $p = 0,0002$ and $r = 0,56$; $p < 0,0001$ respectively).

The ARR-D and ARR-P were in favor of a PA in 31% and 83% of the patients respectively. 52.9% (n=46) of the patients had a discordance in the results of the ARR-D and the ARR-P (“dissociated” group).

The comparison of the two groups showed no significant difference in the age, sex, BMI, serum Na⁺, serum K⁺ between the dissociated and the concordant groups (Table 1). Under standardized condition, aldosterone was significantly lower in the dissociated group compared with the concordant group (149.5 pg/mL [101-192] vs 197 pg/mL [137-308] ; $p = 0.013$) as well as the PRA (0.2 ng/mL/h [0.2-0.4] vs 0.4 ng/mL/h [0.2-0.8] ;

$p = 0.014$), while DR was higher (19.3 $\mu\text{IU/mL}$ [10.9-35.2] vs 8.9 $\mu\text{IU/mL}$ [6.3-23.3] ; $p = 0.004$).

Diagnostic accuracy of the ratios

The saline suppression test was performed in 62 patients (71.3%), and the Captopril test in the remaining 25 patients (28.7%). The test resulted in the diagnosis of PA in **24.2%** of the patients who underwent the saline suppression test ($n=15$) and **24%** of patients who underwent the Captopril test ($n=6$) for a total of **25% of the cohort** ($n=21$). Among these patients, the results of the ARR-D and the ARR-P was dissociated in **33%** of the patients ($n=7$). The ARR-D was resulting in a false negative in these 7 patients. Among the 66 patients whose presence of PA was rejected by the test, a discordance in the result of the two ratios was observed in **59%** of patients ($n=39$). The ARR-P was resulting in a false positive in these patients (Figure 1). Finally, among the patients with concordant results, 14 patients (16%) had a false positive result and one a false negative result of the two ratios.

Sensitivity and specificity were **95.2%** and **18.2%** respectively for ARR-P for a threshold of 210 pg/mL per ng/ml/h and **61.9%** and **77.3%** respectively for ARR-D for a threshold of 16 pg/mL per $\mu\text{IU/m}$. The area under the curve (ROC) of the two ratios was not significantly different [ARR-D : 0,69 (95% CI 0.53-0.85) versus ARR-P : 0.71 (95% CI 0.58-0.84); $p=0.7704$].

The optimal cutoff was **31** for the ARR-D ratio and **445** for the ARR-P according to the Youden index. For these cutoffs, the sensitivity, specificity, PPV, NPV were **0.53, 0.99, 0.92, 0.87** respectively for ARR-D and **0.81, 0.60, 0.39** and **0.91** respectively for ARR-P (Table 2).

Etiology of the PA

There was significantly more patients diagnosed with a PA in the group “concordant” compared to the group “dissociated” (34% vs 15%, $p=0,0475$).

Every patient diagnosed with PA had a computed tomography and 6 patients underwent adrenal veinous sampling. It was concluded that **57%** of the patients ($n=12$) had an idiopathic adrenal hyperplasia and **28,5%** ($n=6$) an aldosterone-producing adenoma (APA) while 3 patients were still under investigations. There was not significant differences in the prevalence of APA in the group “dissociate” compared to the group “concordant” (14,29% vs 45,45%, $p=0,32$).

Discussion

In our cohort, **more than 50%** of the patients had a discordant result between the ratio aldosterone to PRA and the ratio aldosterone to DR using the cutoff recommended by guidelines (109,76), but adapted to the measurement of aldosterone by LC-MS/MS. Using the saline suppression test or the Captopril test as the confirmatory test for the diagnosis of PA, the diagnostic accuracy of the ARR-D and the ARR-P was not significantly different. However, the sensitivity of the ARR-P was high but with a low specificity while the contrary was observed for the ARR-D.

In accordance with the guideline of the French Endocrine Society, we considered that patients with aldosterone level above 200 pg/mL and increased ARR-D or ARR-P at two different times can be diagnosed with PA without further confirmatory test. This explains the absence of patients with high value of aldosterone and the low frequency of patients with APA in our cohort. Therefore, our serie is characterized by patients with moderate or minim PA. However, the prevalence of PA in our cohort (25%) seems still comparable to what has been described in previous report (12% to 34%) (85,90,94,92).

Contrary to previous publications, we did not observe a strong correlation between PRA and DR nor between ARR-D and ARR-P. However, in our cohort, most of the patients had a low level of PRA with a **median of 0.3** [0.2 – 0.5], a minimum of 0.2 ng/ml/h and a maximum of 2.7 ng/ml/h. In one paper evaluating one of the first available automatized assay, the Diasorin Liaison method, no significant correlation with DR was observed for PRA < 1.0 ng/mL/h (107). In the Burrelo's study, when including only PRA value < 1ng/mL/h, the correlation between both parameters was significant but weak ($r = 0,3$) as we observe in our study. The diagnostic accuracy of both ratios is lower than previously reported in studies who had compared both PRA

and DR (90,89,95,92). However, a recent metanalysis showed that the ARR-D or the ARR-P varied considerably between studies, with a sensitivity ranging from 10 to 100% and a specificity from 70 to 100%. In this metanalysis, the authors selected only the studies where a confirmatory test was performed in both patients with positive and negative ratio as we did in our study. This highlights the limitation of the measurement of these two ratios.

Interestingly, we observed that patients with dissociated results of the ratio had lower plasmatic aldosterone level compared to patients who had concordant results. Accordingly, less patients were confirmed to have a PA by the suppression test in this group compared to the group of patients with concordant results of the ratio. We observed a trend for a higher prevalence of APA in patients with concordant result while the diagnosis of IPA may be more prevalent in patients with dissociated results. However, most likely by lack of statistic power due to small number of patients, the difference was not significant. In addition, this result should be taken with caution as medical versus surgical management of PA is usually proposed to every patient diagnosed with a PA in our center. Adrenal venous sampling was only performed in patients candidate for surgery.

Patients with dissociated results of the ratio had lower PRA level but higher DR level compared to patients who had concordant results. This suggests that in these patients, PRA may be underestimated, and DR may be overestimated leading to the discrepancy between the two ratios. Accordingly, the ARR-P were leading to 59% (n=39) false positive test while the ARR-D was leading to 33% (n=7) false negative test.

The limit of detection of the measurement has a clear impact on the calculated ratio. PRA is usually described as less efficient to measure low or extremely low renin

values since to estimate PRA in the low or very low range, the assay must be repeated with longer incubation times. This is rarely practical in laboratory settings (105,103,104) but performed in our laboratory allowing to obtain a limit of quantification of 0.2 ng/mL/h, closed to the limit of detection described in previous studies (85,88,89,20). For the DR, our limit of detection was 5 μ U/mL¹⁶ (92), slightly higher than reported in previous study, that may participate to the **overestimation** of the DR in our study (89,85,55).

According to some studies, PRA measurement depends on the physiological levels of angiotensinogen. Angiotensinogen levels are raised by estrogen therapy, leading to an overestimation of the PRA (111,112). On the other hand, the measurement is underestimated in situations where angiotensinogen levels are low, such as liver cirrhosis and severe heart failure (113). None of our patients were presenting with liver or cardiac dysfunction and estrogen therapy were stopped before the evaluation. Diabetes has been suggested as another cause of underestimation of PRA but the impact is minor (114,115). The presence of diabetes in few patients of our cohort are unlikely to explain the potential underestimation of the PRA observed.

Collection conditions of blood is important to avoid bias in determination of both PRA and DR. To prevent in vitro angiotensin I generation and wide fluctuation of the measurement, blood sampling should be collected on ice, then centrifugate at 4 degrees Celsius and stored at 20 degrees (116,113). However, cryoactivation of prorenin into renin is another significant cause of **overestimation** of PRA and DR, the DR assay being more susceptible to be affected by this phenomenon (117). Finally, presence of **heterophile antibodies** has been suggested to explain overestimation of DR level but the high specificity of the antibody against the active site of renin made this hypothesis less likely (118)

Our study is the first comparing the ARR-P and the ARR-D using aldosterone measured by LC-MS/MS. Measurement of aldosterone by LC-MS/MS limits interference observed with immunoassay and provides also better accuracy. Aldosterone values are near to **30% lower** when measured by LC-MS/MS compared to immunoassay (57,59). To which extend, this may have decreased paradoxically the accuracy of the ratio should be studied by an independent center. In addition, the cutoff for the ARR-P or ARR-D as well as for the suppression tests must be adapted for this lower value. We adapted our cut-off based on our internal comparison between RIA and LC-MS/MS measurement when the method has been developed and based on available literature (57,59,93–95) but the choice of our cut-off may lack of accuracy.

Our study presents additional limitations including its monocentric and retrospective nature that did not allow us to check for presence of heterophile antibodies interference in the DR assay. The main limitation remains the lack of validated cutoff for the confirmatory tests, and also this choice of using the tests as a gold-standard. Our cohort being mainly composed of patients with IPA, this issue is shared with other study on PA since recovery after surgery would be the only “true” gold-standard but only possible for APA. Finally, our cohort includes only patients with hypertension that had a previous initial screening for PA. Our result cannot be also generalized to all the target population for PA screening.

Some strengths can be highlighted. The cohort is relatively large, and all patients have been evaluated in standardized conditions according to guidelines and underwent a confirmatory test. Despite the retrospective design, our standardized evaluation of patients leads to an exhaustiveness of the data collection.

Our study highlights the difficulties in “real-life” for the diagnosis of PA. Some experts in the field have also started to question the utility of the ratio aldosterone to

DR or PRA in clinical practice. Indeed, recent study as the PATHWAY-2 study shows the benefit of mineralocorticoid receptor antagonist therapy in patients with resistant hypertension (119). It has been also proposed to change our approach by measuring initially the renin alone and if its level is suppressed, to measure the 24-hour urine aldosterone level to guide the selection of patients that may benefit from further investigations and specific treatment (120). Such approach still relies on the measurement of renin. As the goal of a screening test is to “rule in” rather than “rule out”, meaning that we expect the screening test to have a high sensitivity, our study suggests that the measurement of the PRA, may be more appropriate in this context. More importantly, this study highlights the limitation of the DR measurement and its risks to be overestimated, even if the cause of overestimation may remain unclear for some patients. New methodological developments, especially the use of LC-MS/MS to measure the PRA, may provide better accuracy of the renin measurement. (62)

Disclosure of interest: The authors declare that they have no competing interest concerning the topic of this manuscript.

Tables and figures

	Total cohort	Concordant	Dissociated	<i>p</i> value *
Men % (N)	42.5% (n=37)	46.3% (n=19)	39.1% (n=18)	<i>p</i> = 0.5
Age years	50.1 ± 13.0	49.1 ± 13.1	50.9 ± 13.0	<i>p</i> = 0.53
Systolic blood pressure mmHg	145.7 ± 20.0	148.9 ± 19.5	142.8 ± 20.2	<i>p</i> = 0.16
Diastolic blood pressure mmHg	88.1 ± 13.3	89.3 ± 12.7	86.9 ± 13.8	<i>p</i> = 0.40
BMI kg/m²	29.6 ± 5.5	30.4 ± 6.1	28.9 ± 5.0	<i>p</i> = 0.21
Blood kalemia mmol/L	4 [3.7-4.2]	4 [3.7 ; 4.2]	4 [3.6 ; 4.3]	<i>p</i> = 0.83
Blood natremia mmol/L	141[140 ;142]	141 [140 ; 142]	140 [140 ; 141]	<i>p</i> = 0.29
Natriuresis mmol/L	130.8 [84.6 ;168.3]	133.8 [85.8 ;172.2]	128.4 [80.2; 162.8]	<i>p</i> = 0.67
Aldosterone pg/ml	157 [116-275]	197 [137-308]	149.5 [101-192]	<i>p</i> = 0.013
PRA ng/ml/h	0.3 [0.2-0.5]	0.4 [0.2-0.8]	0.2 [0.2-0.4]	<i>p</i> = 0.014
DR μUI/mL	15.3 [7.6-34.3]	8.9 [6.3 ; 23.3]	19.3 [10.9 ; 35.2]	<i>p</i> = 0.004
ARR-P	444.7 [305-790]	472.4 [153.7-985]	404.7 [331.3-750]	<i>p</i> = 1
ARR-D	9.8 [5.3-20.9]	21.2 [5.5-33.6]	8.9 [5.3-10.9]	<i>p</i> = <0.001

Table 1 : Characteristics of the cohort.

Values expressed in median ± [interquartile range], frequencies (percentages), or mean ± standard deviation. Comparisons were performed between patients with and without dissociation of ARR-D and ARR-P.

BMI: body mass index; PRA: plasma renin activity ; ARR-P : aldosterone-to-PRA ratio; ARR-D : aldosterone-to-DR ratio

*Comparison between concordant and dissociated group.

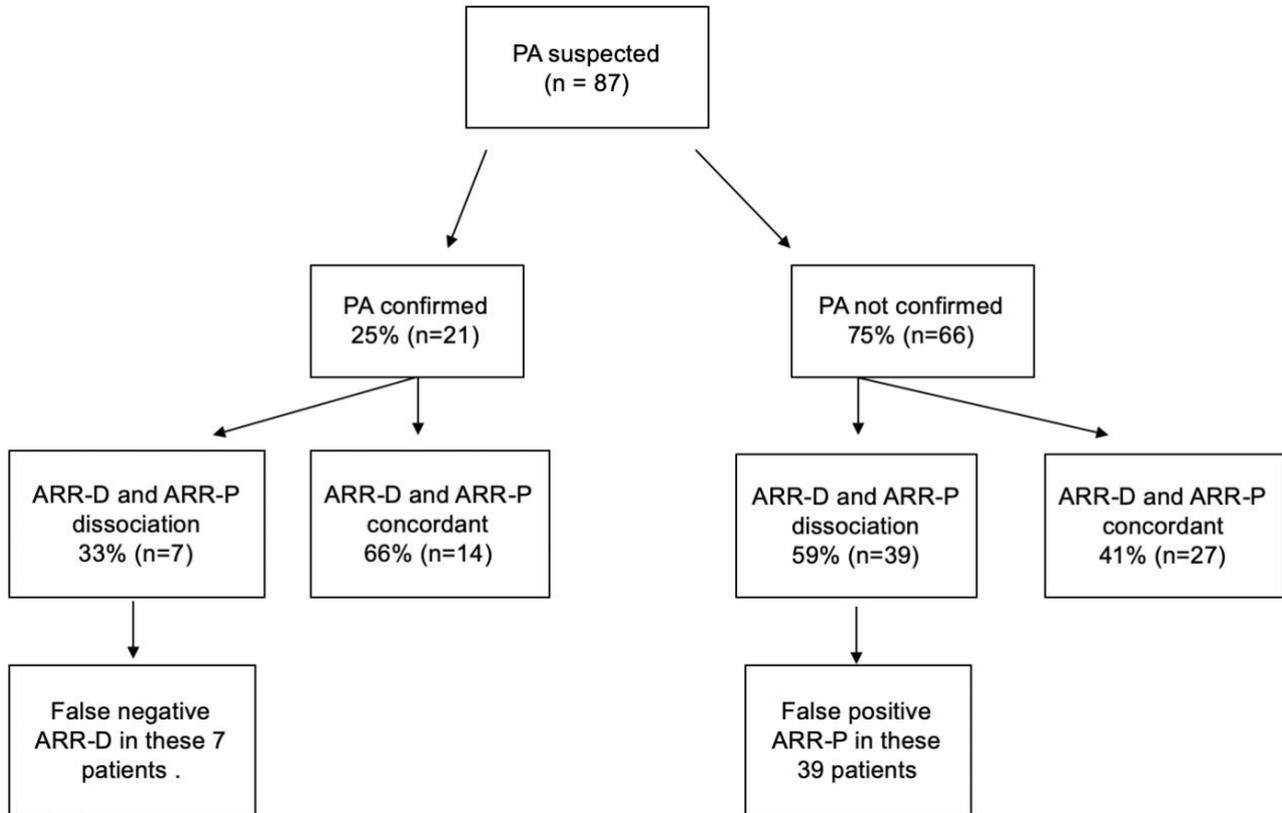


Figure 1 : Confirmation of PA.

Values expressed in percentages (numbers).

PA : Primary hyperaldosteronism; ARR-D : aldosterone-to-RD ratio ; ARR-P : aldosterone-to-PRA ratio ; CT : Confirmation test.

Total dissociation 53% (n=46) and concordant 47% (n=41)

	Cut-off	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
ARR-D	16	62%	77%	46%	86%
	31*	53%	99%	92%	87%
ARR-P	210	95%	20%	28%	92%
	445*	81%	60%	39%	91%

Table 2 : Sensibility, specificity, PPV, and NPV of ARR-D and ARR-P.

Values expressed in percentages. ARR-D : aldosterone-to-RD ratio ; ARR-P : aldosterone-to-PRA ratio, PPV : Positive Predictive Values ; NPV : Negative Predictive Values

*Better cutoff according to the Youden index.

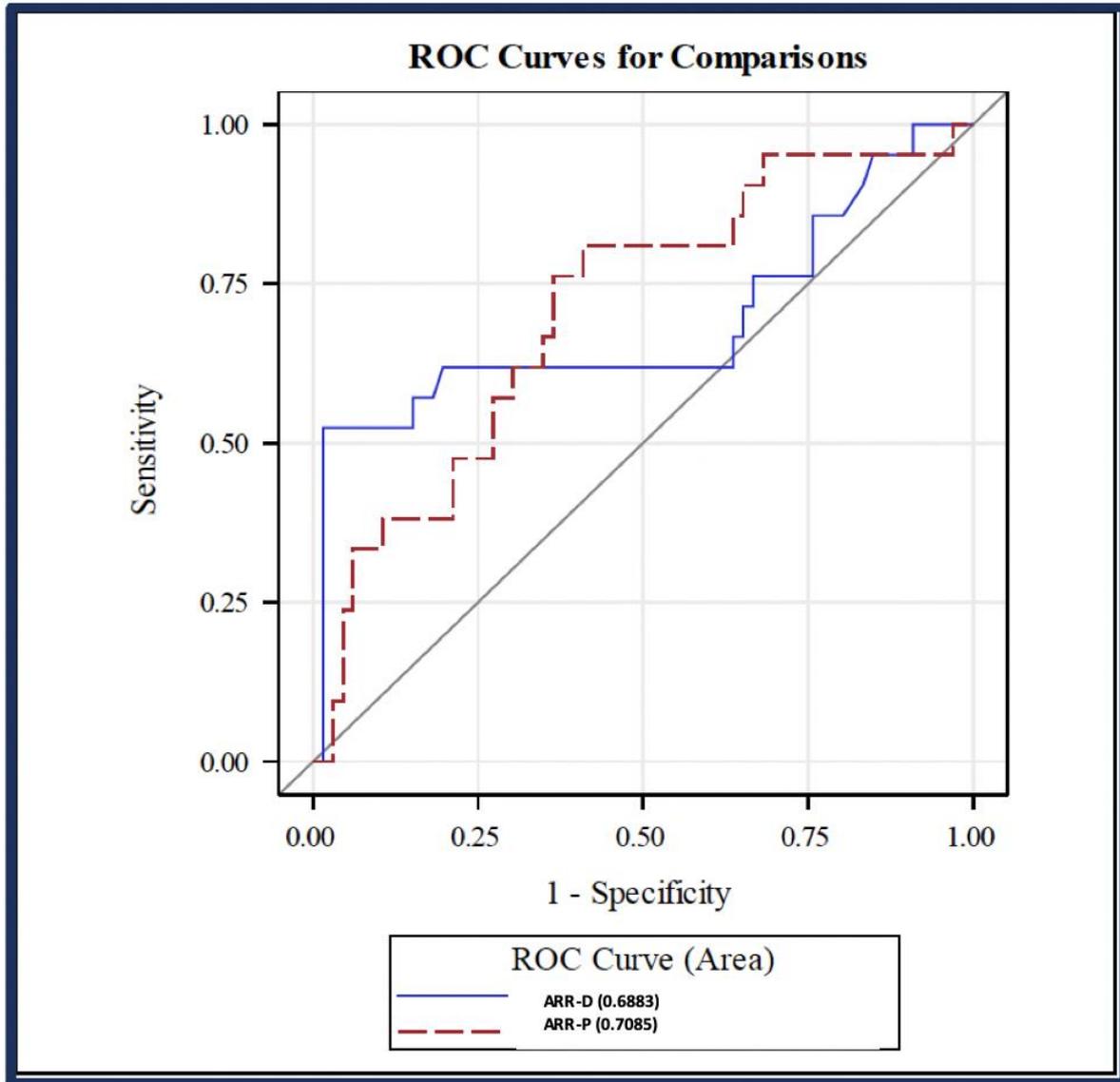
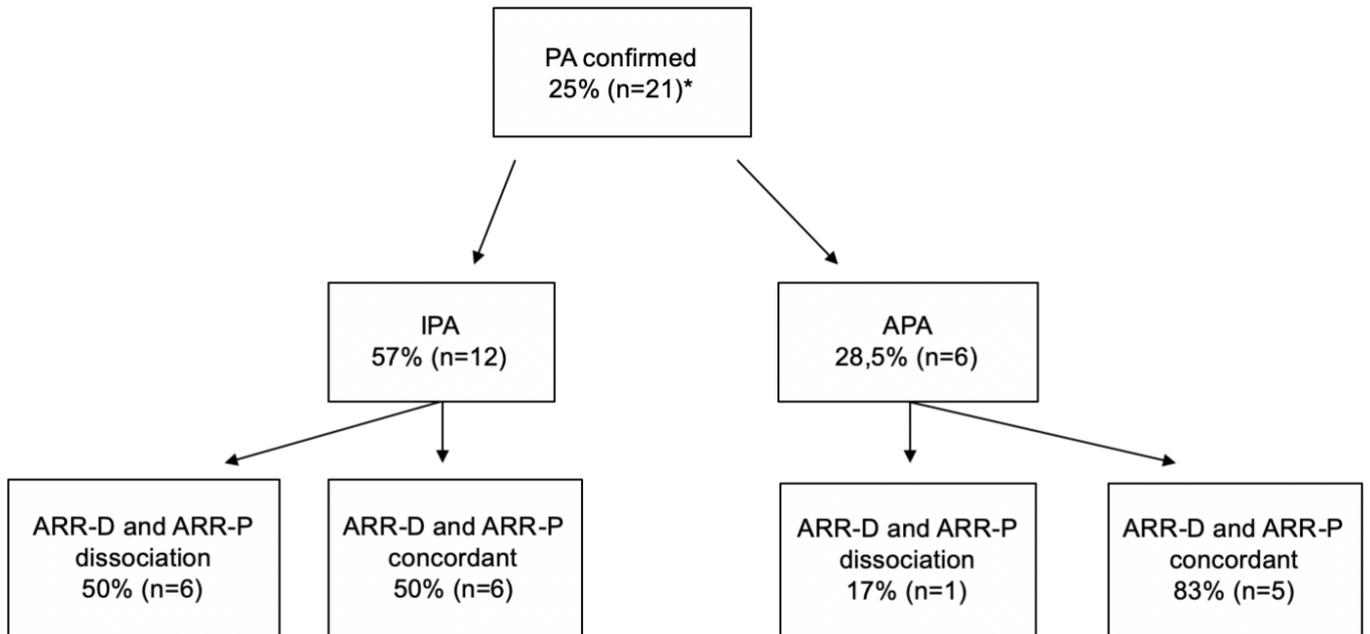


Figure 2 : ROC curve

ROC curve representing the diagnostic power of ARR-D (in blue) and ARR-P (in red), with the different AUC : respectively 0.6883 and 0.7085 for ARR-D and ARR-P.



**Three patients are still currently being assessed by further tests to determine etiology of PA. All of them had a concordant ARR-D and ARR-P.*

Figure 3 : Dissociation rate according to etiology

PA : Primary hyperaldosteronism ; IPA : idiopathic primary aldosteronism ; APA : aldosterone-producing adenoma; ARR-D : aldosterone-to-RD ratio ; ARR-P : aldosterone-to-PRA ratio.

Annexes

	Aldosterone pg/ml	DR μ UI/mL	PRA ng/ml/h	ARR-P	ARR-D
Nadir aldosterone in captopril test pg/ml	$r = 0.73$ $p = < 0.0001$	$r = 0.16$ $p = 0.4516$	$r = 0.10$ $p = 0.6206$	$r = 0.55$ $p = 0.0037$	$r = 0.41$ $p = 0.0409$
Pourcentage aldosterone decrease in Captopril	$r = -0.09$ $p = 0.6728$	$r = 0.08$ $p = 0.7028$	$r = 0.05$ $p = 0.8007$	$r = -0.14$ $p = 0.5053$	$r = -0.15$ $p = 0.4607$
Nadir aldosterone in saline perfusion test pg/ml	$r = 0.40$ $p = 0.0027$	$r = -0.30$ $p = 0.0174$	$r = -0.28$ $p = 0.0297$	$r = 0.44$ $p = 0.0002$	$r = 0.38$ $p = 0.0023$
Blood kalemia mmol/L	$r = -0.19$ $p = 0.0812$	$r = 0.17$ $p = 0.1221$	$r = -0.19$ $p = 0.0823$	$r = -0.28$ $p = 0.0090$	$r = -0.19$ $p = 0.0672$
Kaliuresis mmol/L	$r = -0.001$ $p = 0.9925$	$r = 0.33$ $p = 0.0373$	$r = 0.15$ $p = 0.3516$	$r = -0.09$ $p = 0.5561$	$r = -0.31$ $p = 0.0551$
Blood natremia mmol/L	$r = 0.08$ $p = 0.4615$	$r = -0.07$ $p = 0.5013$	$r = -0.11$ $p = 0.2782$	$r = 0.15$ $p = 0.1656$	$r = 0.10$ $p = 0.3548$
Natriuresis mmol/L	$r = -0.34$ $p = 0.0308$	$r = -0.01$ $p = 0.9308$	$r = 0.10$ $p = 0.5381$	$r = -0.32$ $p = 0.0461$	$r = -0.23$ $p = 0.16$

Table 3 : Correlations

Correlations between aldosterone, DR, PRA, ARR-P and ARR-D with nadir aldosterone in captopril test and saline perfusion, pourcentage of decrease of aldosterone in captopril test, kalemia, natremia, kaliuresis and natriuresis.

DR : direct renine ; PRA : plasmatic renine activity ; ARR-D : aldosterone-to-RD ratio ; ARR-P : aldosterone-to-ARP ratio.

r = correlation p = p value

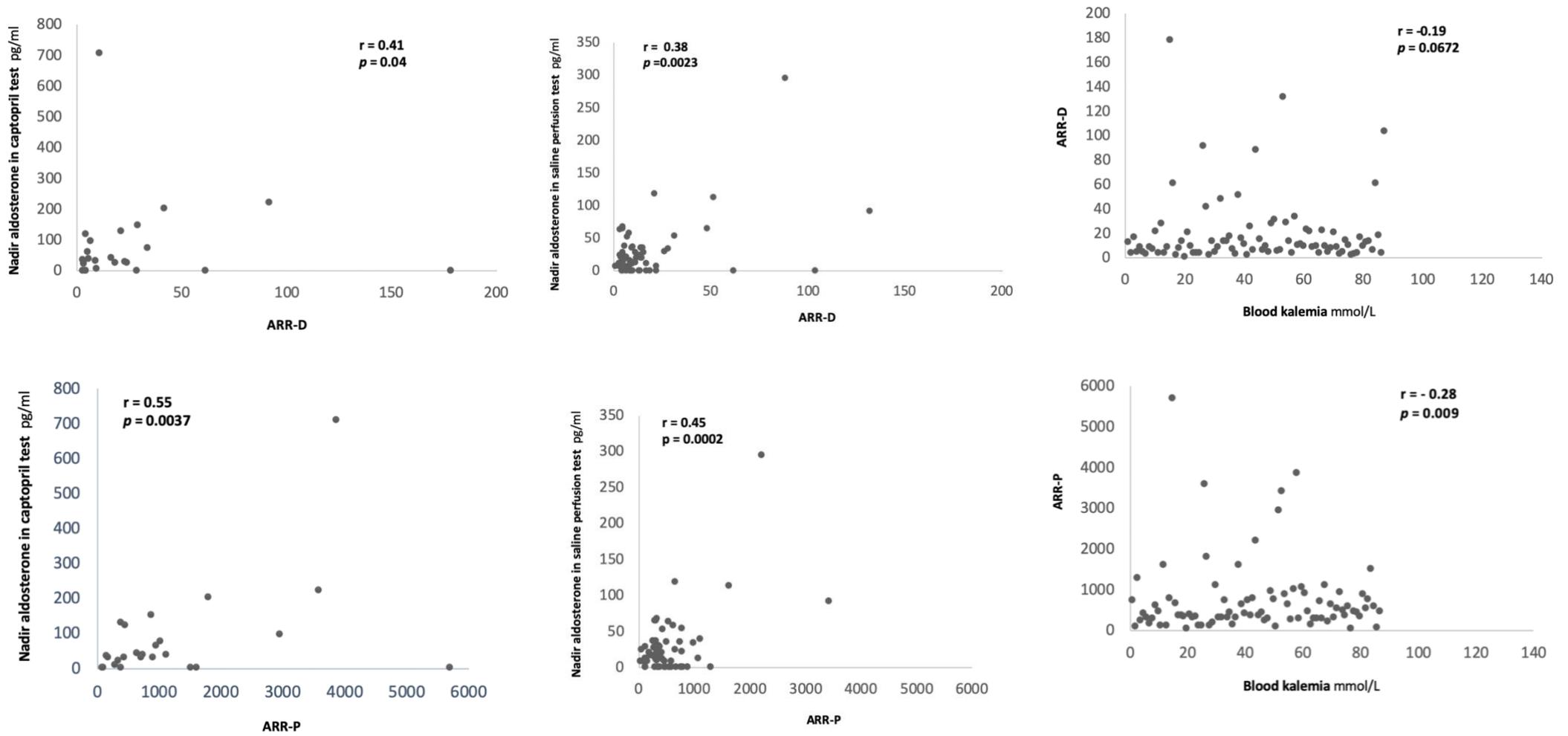


Figure 4 : Correlations: DR : direct renine ; PRA : plasmatic renine activity ; ARR-D : aldosterone-to-RD ratio ; ARR-P : aldosterone-to-ARP ratio. r = correlation p = p value

	Cut-off	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
ARR-D	8	66%	36%	25%	77%
	16	62%	77%	46%	86%
	21	57%	85%	54%	86%
	31*	53%	99%	92%	87%
ARR-P	62	100%	15%	25%	100%
	210	95%	20%	28%	92%
	445*	81%	60%	39%	91%
	809	40%	80%	38%	80%

Table 4 : Sensibility, specificity, PPV, and NPV of ARR-D and ARR-P.

Values expressed in percentages. ARR-D : aldosterone-to-RD ratio ; ARR-P : aldosterone-to-PRA ratio, PPV : Positive Predictive Values; NPV : Negative Predictive Values

*Better cutoff according to the Youden index.

	2020	2021	2022	p value
Aldosterone	151.5 (119.0 ; 199.5)	218.0 (104.0 ; 321.0)	153.0 (122.0 ; 224.0)	$p = 0.30$
DR $\mu\text{UI/mL}$	11.2 (6.5 ; 22.7)	19.3 (8.0 ; 30.8)	15.3 (8.5 ; 34.5)	$p = 0.42$
PRA ng/ml/h	0.2 (0.2 ; 0.3)	0.5 (0.2 ; 0.8)	0.3 (0.2 ; 0.5)	$p = 0.027$

Table 5 : Impact of year on results

We studied whether there was a year effect by comparing 2020, 2021 and 2022 using a Kruskal-Wallis test. Only the PRA dosage was significantly different between the three years.

Impact of weight on results

Weight has a significant impact on baseline aldosterone: one kg significantly increased baseline aldosterone by 1.94 on average ($p = 0.080$) 95% CI [-0.2 ; 4.11]. However, it did not significantly modify baseline ARP 95% CI [-0.002; 0.007], $p = 0.2688$, nor baseline active renin 95% CI [-0.07; 0.301], $p = 0.2256$.

On the other hand, weight had a significant impact on the nadir of aldosterone in the Captopril test, since for each additional kg, the nadir increased on average by 3.36 ($p < 0.0187$) 95% CI [0.61-6.11]. However, there was no significant influence on aldosterone nadir in the saline perfusion test $p = 0.5851$ 95% CI [-0.41055; 0.72114].

Finally, weight appeared to significantly reduce the probability of slowing a dynamic test (saline perfusion test or Captopril combined) with an Odd ratio < 1 95% CI [0.948 ; 0.997].

 Pôle Médico-chirurgicale	Test au captopril	Page 1 sur 3
Rédaction <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	Validation <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	
Périmètre d'application : Service endocrinologie/diabétologie/métabolisme		
<p>Contre-indications :</p> <p><i>Hypersensibilité à la substance active, à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou à l'un des excipients mentionnés dans le Vidal.</i></p> <p><i>Antécédents d'angio-œdème associé à un précédent traitement par un IEC.</i></p> <p><i>Œdème angioneurotique héréditaire/Idiopathique.</i></p> <p><i>Deuxième et troisième trimestres de grossesse</i></p> <p><i>Pas de contre-indication cardiovasculaire (possible en cas d'insuffisance cardiaque)</i></p> <p><i>Insuffisance rénale : à l'appréciation du médecin prescripteur.</i></p>		
<p>But :</p> <p>Inhiber l'Enzyme de Conversion et baisser ainsi l'angiotensine II et donc la production d'aldostérone pour argumenter positivement ou non vers l'hyperaldostéronisme primaire.</p>		
<p>Protocole :</p> <p>-Sujet à jeun mais le patient doit avoir pris ses traitements antihypertenseurs le matin au réveil.</p> <p>-T-1 : A débiter vers 8h-9h. Prélèvement 5' après que le patient soit en position assise (NB : le patient attend en marchant jusqu'à ce que l'IDE soit prête et s'assoit 5 minutes avant le T-1).</p> <p>Puis mise en position assise à T-1 au fauteuil ou au lit.</p> <p>-Maintien assis 1h puis débiter le test (T0), rester assis pendant le test. NE PAS SE LEVER pendant le test (miction AVANT le test, bassin si besoin pendant le test).</p> <p>-Prélèvements à T0, T + 1h, T + 2h.</p> <p>Surveillance du malade avec mesure de la TA toutes les 15' pendant le test.</p>		
Seule la version informatique du logiciel de gestion documentaire est valide © Document interne, propriété du C.H.U de Lille		

 Pôle Médico-chirurgicale	Test au captopril	Page 2 sur 3
---	--------------------------	--------------

horaires	T - 1 h	T 0	T +1h	T + 2h
Assis	Mise en position assise	x	x	x
Captopril 50 mg per os		x		
Ionogramme (kaliémie) créatinine	x			
Ionogramme urinaire, créatinurie sur échantillon	x			
Aldostérone	x	x	x	x
ARP ET	x	x	x	x
Rénine				

Résultats :

Baisse de l'Aldostérone de plus de 30% : hyperaldostéronisme primaire très probable.

Baisse de l'Aldostérone de moins de 30% : hyperaldostéronisme primaire très probable

Critère de qualité : rénine et ARP basse.

Annexe 1 : Extrait du protocole du CHU de Lille : Déroulement du test au Captopril

	Test de perfusion salée isotonique	
		Page 1 sur 3

Rédaction	Validation

Périmètre d'application : Service endocrinologie/diabétologie/métabolisme

Contre-indications :

- Hypertension mal contrôlée*
- (En général, le test est évité si TAS > 16 et/ou TAD > 10 cm Hg)*
- Insuffisance cardiaque*
- Grossesse*
- Insuffisance rénale : à l'appréciation du médecin prescripteur.*

But :

Créer une expansion volémique aiguë susceptible de freiner l'aldostérone plasmatique et confirmer ou non un hyperaldostéronisme primaire

Protocole :

- Sujet à jeun mais le patient doit avoir pris ses traitements antihypertenseurs le matin au réveil.
- Prise de la TA à l'arrivée du patient. Administration d'un antihypertenseur complémentaire si TAS > 16 et/ou TAD > 10 cm Hg sur avis médical.
- T-1 : A débiter vers 8h-9h. Prélèvement 5' après que le patient soit en position assise (NB : le patient attend en marchant jusqu'à ce que l'IDE soit prête et s'assoit 5 minutes avant le T-1).
- Puis mise en position demi-assise au lit 1 heure avant le début du test (qui commence à T0). NE PAS SE LEVER pendant le test (miction AVANT le test, bassin si besoin pendant le test).
- A T0 : début de la perfusion de 2 litres de sérum salé isotonique (0.9 %) qui est administrée en 4 heures.
- Prélèvement à T + 2h et T + 4h.
- Surveillance stricte du malade avec mesure de la TA toutes les 15' pendant le test.

	Test de perfusion salée isotonique	
		Page 2 sur 3

Horaires	T – 1 h	T 0	T + 2h	T + 4h
Demi-assis	Mise en position demi-assise	x	x	x
Sérum salé		x	x	x
TA/15'				
Ionogramme sanguin, créatinémie	x			
Ionogramme urinaire, créatinurie sur échantillon	x			
Aldostérone	x	x	x	x
ARP et	x	x	x	x
Rénine active				

Résultats :

Aldostérone < 50 pg/ml : hyperaldostéronisme peu probable

Aldostérone > 100 pg/ml : hyperaldostéronisme probable

Remarque : seuil validé en RIA. Les seuils pour l'interprétation de l'aldostérone en spectrométrie de masse sont estimés être 30% plus bas mais encore non validés dans la littérature ou localement.

Annexe 2 : Extrait du protocole du CHU de Lille : Déroulement du test de perfusion salée

REFERENCES

1. Wémeau JL, VIALETES B, SCHLIENGER JL. ENDOCRINOLOGIE, DIABETE, METABOLISME ET NUTRITION. Elsevier masson. issy les moulineaux; 2014. 552 p.
2. Duparc F, Duparc J, Mitchell A, Wayne Volg A, Richard L. D. Gray's Anatomie. 4ème édition. Elsevier Masson; 2020. 1232 p.
3. DELMAS A. ROUVIERE : Tome II TRONC. MASSON et Cie. Paris; 1954. (11ème édition).
4. Oudet B, Rigabert J, Young J, Raffin-Sanson ML. Physiologie et exploration des sécrétions de cortisol et d'androgènes par la surrénale. EMC - Endocrinol - Nutr. janv 2010;7(2):1-16.
5. Schweda F, Kurtz A. Regulation of renin release by local and systemic factors. Rev Physiol Biochem Pharmacol. 2011;161:1-44.
6. Tanguy Y, Anouar Y. Physiologie de la médullosurrénale. EMC - Endocrinol - Nutr. janv 2007;4(2):1-10.
7. Castrop H, Höcherl K, Kurtz A, Schweda F, Todorov V, Wagner C. Physiology of kidney renin. Physiol Rev. avr 2010;90(2):607-73.
8. Schnermann J. Juxtaglomerular cell complex in the regulation of renal salt excretion. Am J Physiol. févr 1998;274(2):R263-279.
9. Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB, Mirosou M, Coffman TM. Classical Renin-Angiotensin System in Kidney Physiology. Compr Physiol. juill 2014;4(3):1201-28.
10. Persson AEG, Ollerstam A, Liu R, Brown R. Mechanisms for macula densa cell release of renin. Acta Physiol Scand. août 2004;181(4):471-4.
11. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. Insuffisance surrénalienne secondaire - Troubles endocriniens et métaboliques.
12. Yang T. Soluble (Pro)Renin Receptor in Hypertension. Nephron. 2023;147(3-4):234-43.
13. Zhuo JL, Li XC. New insights and perspectives on intrarenal renin-angiotensin system: Focus on intracrine/intracellular angiotensin II. Peptides. 1 juill 2011;32(7):1551-65.
14. Ménard J, Bouhnik J, Clauser E, Richoux JP, Corvol P. Biochemistry and regulation of angiotensinogen. Clin Exp Hypertens A. 1983;5(7-8):1005-19.
15. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. J Intern Med. sept 2008;264(3):224-36.
16. Gao X, Yamazaki Y, Tezuka Y, Omata K, Ono Y, Morimoto R, et al. Pathology of Aldosterone Biosynthesis and its Action. Tohoku J Exp Med. mai 2021;254(1):1-15.
17. Lepoutre-Lussey C, Gimenez-Roqueplo AP, Leviel F, Plouin PF. Physiologie et méthodes d'exploration du système rénine-angiotensine-aldostérone. EMC - Endocrinol - Nutr. janv 2008;5(4):1-10.
18. Lefebvre H, Lopez AG, Duparc C, Wils J, Louiset E. Nouveaux mécanismes de régulation de l'aldostérone. Ann Endocrinol. 1 sept 2020;81(4):138.
19. Baguet JP, Steichen O, Mounier-Véhier C, Gosse P. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 1: Epidemiology of PA, who should be screened for sporadic PA? Ann Endocrinol. juill 2016;77(3):187-91.
20. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. juin 2020;75(6):1334-57.
21. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? Eur Heart J. 14 mai 2014;35(19):1245-54.
22. Käyser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ, van der Wilt GJ, Carel Bakx J, van der Wel

- MC, et al. Study Heterogeneity and Estimation of Prevalence of Primary Aldosteronism: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2016;101(7):2826-35.
23. Hannemann A, Wallaschofski H. Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies--a review of the current literature. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* mars 2012;44(3):157-62.
24. Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet Lond Engl.* 7 juin 2008;371(9628):1921-6.
25. Käyser SC, Deinum J, de Grauw WJ, Schalk BW, Bor HJ, Lenders JW, et al. Prevalence of primary aldosteronism in primary care: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* févr 2018;68(667):e114-22.
26. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2004;89(3):1045-50.
27. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Adrenal mass imaging with multidetector CT: pathologic conditions, pearls, and pitfalls. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2009;29(5):1333-51.
28. Szolar DH, Schmidt-Kloiber C, Preidler KW. Computed tomography evaluation of adrenal masses. *Curr Opin Urol.* mars 1999;9(2):143-51.
29. Torpy DJ, Stratakis CA, Chrousos GP. Familial hyperaldosteronism. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol.* oct 2000;33(10):1149-55.
30. Zennaro MC, Jeunemaitre X. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 5: Genetic diagnosis of primary aldosteronism. *Ann Endocrinol.* juill 2016;77(3):214-9.
31. Korah HE, Scholl UI. An Update on Familial Hyperaldosteronism. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* déc 2015;47(13):941-6.
32. Seidel E, Schewe J, Scholl UI. Genetic causes of primary aldosteronism. *Exp Mol Med.* 6 nov 2019;51(11):1-12.
33. Scholl U. [Primary aldosteronism : Genetics and pathology]. *Pathol.* déc 2019;40(Suppl 3):369-72.
34. Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* mai 2005;14(3):235-41.
35. Meng Z, Dai Z, Huang K, Xu C, Zhang YG, Zheng H, et al. Long-Term Mortality for Patients of Primary Aldosteronism Compared With Essential Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol.* 2020;11:121.
36. Woode ME, Wong K, Reid CM, Stowasser M, Russell G, Gwini S, et al. Cost-effectiveness of screening for primary aldosteronism in hypertensive patients in Australia: a Markov modelling analysis. *J Hypertens.* 1 oct 2023;41(10):1615-25.
37. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 19 avr 2005;45(8):1243-8.
38. Reil JC, Hohl M, Selejan S, Lipp P, Drautz F, Kazakow A, et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *Eur Heart J.* août 2012;33(16):2098-108.
39. Bothou C, Beuschlein F, Spyroglou A. Links between aldosterone excess and metabolic complications: A comprehensive review. *Diabetes Metab.* févr 2020;46(1):1-7.
40. Rossi GP, Maiolino G, Flego A, Belfiore A, Bernini G, Fabris B, et al. Adrenalectomy Lowers Incident Atrial Fibrillation in Primary Aldosteronism Patients at Long Term. *Hypertens Dallas Tex* 1979. avr 2018;71(4):585-91.
41. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an

- increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 19 avr 2005;45(8):1243-8.
42. Monticone S, Sconfienza E, D'Ascenzo F, Buffolo F, Satoh F, Sechi LA, et al. Renal damage in primary aldosteronism: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* janv 2020;38(1):3-12.
43. Ohno Y, Sone M, Inagaki N, Yamasaki T, Ogawa O, Takeda Y, et al. Obesity as a Key Factor Underlying Idiopathic Hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 déc 2018;103(12):4456-64.
44. Shibayama Y, Wada N, Baba S, Miyano Y, Obara S, Iwasaki R, et al. Relationship Between Visceral Fat and Plasma Aldosterone Concentration in Patients With Primary Aldosteronism. *J Endocr Soc.* 17 sept 2018;2(11):1236-45.
45. Hanslik G, Wallaschofski H, Dietz A, Riestner A, Reincke M, Allolio B, et al. Increased prevalence of diabetes mellitus and the metabolic syndrome in patients with primary aldosteronism of the German Conn's Registry. *Eur J Endocrinol.* nov 2015;173(5):665-75.
46. Pechère-Bertschi A, Herpin D, Lefebvre H. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 7: Medical treatment of primary aldosteronism. *Ann Endocrinol.* juill 2016;77(3):226-34.
47. Fischer A, Schöffski O, Nießen A, Hamm A, Langan EA, Büchler MW, et al. Retroperitoneoscopic adrenalectomy may be superior to laparoscopic transperitoneal adrenalectomy in terms of costs and profit: a retrospective pair-matched cohort analysis. *Surg Endosc.* 1 sept 2023;
48. Constantinides VA, Christakis I, Touska P, Palazzo FF. Systematic review and meta-analysis of retroperitoneoscopic versus laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg.* déc 2012;99(12):1639-48.
49. Heger P, Probst P, Hüttner FJ, Gooßen K, Proctor T, Müller-Stich BP, et al. Evaluation of Open and Minimally Invasive Adrenalectomy: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *World J Surg.* nov 2017;41(11):2746-57.
50. Zhou Y, Zhang M, Ke S, Liu L. Hypertension outcomes of adrenalectomy in patients with primary aldosteronism: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 3 oct 2017;17(1):61.
51. Huang WC, Chen YY, Lin YH, Chueh JS. Composite Cardiovascular Outcomes in Patients With Primary Aldosteronism Undergoing Medical Versus Surgical Treatment: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol.* 2021;12:644260.
52. Marzano L, Colussi G, Sechi LA, Catena C. Adrenalectomy is comparable with medical treatment for reduction of left ventricular mass in primary aldosteronism: meta-analysis of long-term studies. *Am J Hypertens.* mars 2015;28(3):312-8.
53. Maciel AAW, Freitas TC, Fagundes GFC, Petenuci J, Vilela LAP, Brito LP, et al. Intra-individual Variability of Serum Aldosterone and Implications for Primary Aldosteronism Screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 13 avr 2023;108(5):1143-53.
54. Masson E. EM-Consulte. [cité 11 oct 2023]. Interférences dans les immunodosages : mécanismes et conséquences en endocrinologie. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/187787/interferences-dans-les-immunodosages-mecanismes-et>
55. Hartman D, Sagnella GA, Chesters CA, MacGregor GA. Direct Renin Assay and Plasma Renin Activity Assay Compared. *Clin Chem.* 1 nov 2004;50(11):2159-61.
56. Hua KF, Wu YH, Zhang ST. Clinical diagnostic value of liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for primary aldosteronism in patients with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol.* 2022;13:1032070.
57. Brown JM, Auchus RJ, Honzel B, Luther JM, Yozamp N, Vaidya A. Recalibrating Interpretations of Aldosterone Assays Across the Physiologic Range: Immunoassay and

Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Measurements Under Multiple Controlled Conditions. *J Endocr Soc.* 1 juin 2022;6(6):bvac049.

58. Constantinescu G, Bidlingmaier M, Gruber M, Peitzsch M, Poitz DM, van Herwaarden AE, et al. Mass spectrometry reveals misdiagnosis of primary aldosteronism with scheduling for adrenalectomy due to immunoassay interference. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* août 2020;507:98-103.

59. Baron S, Amar L, Faucon AL, Blanchard A, Baffalio L, Faucard C, et al. Criteria for diagnosing primary aldosteronism on the basis of liquid chromatography-tandem mass spectrometry determinations of plasma aldosterone concentration. *J Hypertens.* juill 2018;36(7):1592-601.

60. Schirpenbach C, Seiler L, Maser-Gluth C, Beuschlein F, Reincke M, Bidlingmaier M. Automated chemiluminescence-immunoassay for aldosterone during dynamic testing: comparison to radioimmunoassays with and without extraction steps. *Clin Chem.* sept 2006;52(9):1749-55.

61. Yin Y, Ma C, Yu S, Liu W, Wang D, You T, et al. Comparison of three different chemiluminescence assays and a rapid liquid chromatography tandem mass spectrometry method for measuring serum aldosterone. *Clin Chem Lab Med.* 18 déc 2019;58(1):95-102.

62. Bystrom CE, Salameh W, Reitz R, Clarke NJ. Plasma renin activity by LC-MS/MS: development of a prototypical clinical assay reveals a subpopulation of human plasma samples with substantial peptidase activity. *Clin Chem.* oct 2010;56(10):1561-9.

63. Chen F, Cheng Z, Peng Y, Wang Z, Huang C, Liu D, et al. A liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)-based assay for simultaneous quantification of aldosterone, renin activity, and angiotensin II in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 1 août 2021;1179:122740.

64. Barigou M, Ah-Kang F, Orloff E, Amar J, Chamontin B, Bouhanick B. Effect of postural changes on aldosterone to plasma renin ratio in patients with suspected secondary hypertension. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* juin 2015;64(3):169-74.

65. Douillard C, Houillier P, Nussberger J, Girerd X. SFE/SFHTA/AFCE Consensus on Primary Aldosteronism, part 2: First diagnostic steps. *Ann Endocrinol.* juill 2016;77(3):192-201.

66. Tiu SC, Choi CH, Shek CC, Ng YW, Chan FKW, Ng CM, et al. The use of aldosterone-renin ratio as a diagnostic test for primary hyperaldosteronism and its test characteristics under different conditions of blood sampling. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2005;90(1):72-8.

67. Ng E, Gwini SM, Libianto R, Choy KW, Lu ZX, Shen J, et al. Aldosterone, Renin, and Aldosterone-to-Renin Ratio Variability in Screening for Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 17 déc 2022;108(1):33-41.

68. Barigou M, Ah-Kang F, Orloff E, Amar J, Chamontin B, Bouhanick B. Effect of postural changes on aldosterone to plasma renin ratio in patients with suspected secondary hypertension. *Ann Cardiol Angéiologie.* 1 juin 2015;64(3):169-74.

69. Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, Toivola B, Davidson RC. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* avr 2001;37(4):699-705.

70. Yang J, Gwini SM, Beilin LJ, Schlaich M, Stowasser M, Young MJ, et al. Effect of Oral Contraception on Screening Tests for Primary Aldosteronism: A 10-Year Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 16 juin 2023;108(7):1686-95.

71. Stowasser M, Ahmed AH, Pimenta E, Taylor PJ, Gordon RD. Factors affecting the aldosterone/renin ratio. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* mars 2012;44(3):170-6.

72. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The

Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2016;101(5):1889-916.

73. Reznik Y, Amar L, Tabarin A. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 3: Confirmatory testing. *Ann Endocrinol.* juill 2016;77(3):202-7.
74. Douillard C, Houillier P, Nussberger J, Girerd X. SFE/SFHTA/AFCE Consensus on Primary Aldosteronism, part 2: First diagnostic steps. *Ann Endocrinol.* juill 2016;77(3):192-201.
75. Morganti A, European study group for the validation of DiaSorin LIAISON Direct Renin Assay. A comparative study on inter and intralaboratory reproducibility of renin measurement with a conventional enzymatic method and a new chemiluminescent assay of immunoreactive renin. *J Hypertens.* juin 2010;28(6):1307-12.
76. Douillard C, Houillier P, Nussberger J, Girerd X. SFE/SFHTA/AFCE Consensus on Primary Aldosteronism, part 2: First diagnostic steps. *Ann Endocrinol.* juill 2016;77(3):192-201.
77. Baron S, Amar L, Faucon AL, Blanchard A, Baffalio L, Faucard C, et al. Criteria for diagnosing primary aldosteronism on the basis of liquid chromatography-tandem mass spectrometry determinations of plasma aldosterone concentration. *J Hypertens.* juill 2018;36(7):1592-601.
78. Montori VM, Young WF. 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.* sept 2002;31(3):619-32, xi.
79. Leung AA, Symonds CJ, Hundemer GL, Ronksley PE, Lorenzetti DL, Pasiaka JL, et al. Performance of Confirmatory Tests for Diagnosing Primary Aldosteronism: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertens Dallas Tex* 1979. août 2022;79(8):1835-44.
80. Lin CH, Lin CH, Chung MC, Hung CS, Tseng FY, Er LK, et al. Aldosterone-to-renin ratio (ARR) as a screening tool for primary aldosteronism (PA). *J Formos Med Assoc* [Internet]. 10 mai 2023 [cité 15 oct 2023]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664623001456>
81. Within-Patient Reproducibility of the Aldosterone:Renin Ratio in Primary Aldosteronism | Hypertension [Internet]. [cité 15 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139832>
82. Perschel FH, Schemer R, Seiler L, Reincke M, Deinum J, Maser-Gluth C, et al. Rapid screening test for primary hyperaldosteronism: ratio of plasma aldosterone to renin concentration determined by fully automated chemiluminescence immunoassays. *Clin Chem.* sept 2004;50(9):1650-5.
83. Wu VC, Kuo CC, Chang HW, Tsai CT, Lin CY, Lin LY, et al. Diagnosis of primary aldosteronism: comparison of post-captopril active renin concentration and plasma renin activity. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2 mai 2010;411(9-10):657-63.
84. Li X, Goswami R, Yang S, Li Q. Aldosterone/direct renin concentration ratio as a screening test for primary aldosteronism: A meta-analysis. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS.* juill 2016;17(3):1470320316657450.
85. Burrello J, Monticone S, Buffolo F, Lucchiari M, Tetti M, Rabbia F, et al. Diagnostic accuracy of aldosterone and renin measurement by chemiluminescent immunoassay and radioimmunoassay in primary aldosteronism. *J Hypertens.* mai 2016;34(5):920-7.
86. Ferrari P, Shaw SG, Nicod J, Saner E, Nussberger J. Active renin versus plasma renin activity to define aldosterone-to-renin ratio for primary aldosteronism. *J Hypertens.* févr 2004;22(2):377-81.
87. Montori VM, Young WF. 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.* sept 2002;31(3):619-32, xi.

88. Glinicki P, Jeske W, Bednarek-Papierska L, Kruszyńska A, Gietka-Czernel M, Rosłonowska E, et al. The ratios of aldosterone / plasma renin activity (ARR) versus aldosterone / direct renin concentration (ADRR). *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS.* déc 2015;16(4):1298-305.
89. Lonati C, Bassani N, Gritti A, Biganzoli E, Morganti A. Measurement of plasma renin concentration instead of plasma renin activity decreases the positive aldosterone-to-renin ratio tests in treated patients with essential hypertension. *J Hypertens.* mars 2014;32(3):627-34.
90. Unger N, Lopez Schmidt I, Pitt C, Walz MK, Philipp T, Mann K, et al. Comparison of active renin concentration and plasma renin activity for the diagnosis of primary hyperaldosteronism in patients with an adrenal mass. *Eur J Endocrinol.* avr 2004;150(4):517-23.
91. Olivieri O, Ciacciarelli A, Signorelli D, Pizzolo F, Guarini P, Pavan C, et al. Aldosterone to Renin ratio in a primary care setting: the Bussolengo study. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2004;89(9):4221-6.
92. Rossi GP, Barisa M, Belfiore A, Desideri G, Ferri C, Letizia C, et al. The aldosterone-renin ratio based on the plasma renin activity and the direct renin assay for diagnosing aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens.* sept 2010;28(9):1892.
93. Thuzar M, Young K, Ahmed AH, Ward G, Wolley M, Guo Z, et al. Diagnosis of Primary Aldosteronism by Seated Saline Suppression Test-Variability Between Immunoassay and HPLC-MS/MS. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 2020;105(3):dgz150.
94. Fries CM, Bae YJ, Rayes N, Sandner B, Isermann B, Stumvoll M, et al. Prospective evaluation of aldosterone LC-MS/MS-specific cutoffs for the saline infusion test. *Eur J Endocrinol.* août 2020;183(2):191-201.
95. Fuss CT, Brohm K, Kurlbaum M, Hannemann A, Kendl S, Fassnacht M, et al. Confirmatory testing of primary aldosteronism with saline infusion test and LC-MS/MS. *Eur J Endocrinol.* janv 2021;184(1):167-78.
96. Kempers MJE, Lenders JWM, van Outheusden L, van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Hermus ARMM, et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med.* 1 sept 2009;151(5):329-37.
97. Kahn SL, Angle JF. Adrenal vein sampling. *Tech Vasc Interv Radiol.* juin 2010;13(2):110-25.
98. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 5 déc 2006;48(11):2293-300.
99. Lenzini L, Pintus G, Rossitto G, Seccia TM, Rossi GP. Primary Aldosteronism and Drug Resistant Hypertension: A « Chicken-Egg » Story. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* août 2023;131(7-08):409-17.
100. Rossi GP, Seccia TM, Maiolino G, Cesari M. The cardiovascular consequences of hyperaldosteronism. *Ann Endocrinol.* juin 2021;82(3-4):174-8.
101. Arlt W. A detour guide to the Endocrine Society Clinical Practice Guideline on case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol.* mars 2010;162(3):435-8.
102. Baguet JP, Steichen O, Mounier-Véhier C, Gosse P. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 1: Epidemiology of PA, who should be screened for sporadic PA? *Ann Endocrinol.* juill 2016;77(3):187-91.
103. Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med.* nov 1981;141(12):1589-93.

104. Hamlet SM, Tunny TJ, Woodland E, Gordon RD. Is aldosterone/renin ratio useful to screen a hypertensive population for primary aldosteronism? *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1985;12(3):249-52.
105. Rossi GP, Pessina AC, Heagerty AM. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *J Hypertens. avr* 2008;26(4):613-21.
106. de Bruin RA, Bouhuizen A, Diederich S, Perschel FH, Boomsma F, Deinum J. Validation of a new automated renin assay. *Clin Chem. nov* 2004;50(11):2111-6.
107. Dorrian CA, Toole BJ, Alvarez-Madrado S, Kelly A, Connell JMC, Wallace AM. A screening procedure for primary aldosteronism based on the Diasorin Liaison automated chemiluminescent immunoassay for direct renin. *Ann Clin Biochem. mai* 2010;47(Pt 3):195-9.
108. Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC. Clinical use of laboratory tests for the identification of secondary forms of arterial hypertension. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2007;44(1):1-85.
109. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab. sept* 2008;93(9):3266-81.
110. Thuzar M, Young K, Ahmed AH, Ward G, Wolley M, Guo Z, et al. Diagnosis of Primary Aldosteronism by Seated Saline Suppression Test—Variability Between Immunoassay and HPLC-MS/MS. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 2020;105(3):e477-83.
111. Glinicki P, Jeske W, Gietka-Czernel M, Bednarek-Papierska L, Kruszyńska A, Słowińska-Srzednicka J, et al. The effect of blood collection procedure on plasma renin activity (PRA) and concentrations of direct renin (DRC) and aldosterone. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS.* juin 2015;16(2):339-43.
112. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertens Dallas Tex* 1979. déc 2002;40(6):897-902.
113. Plouin PF, Cudek P, Arnal JF, Guyene TT, Corvol P. Immunoradiometric assay of active renin versus determination of plasma renin activity in the clinical investigation of hypertension, congestive heart failure, and liver cirrhosis. *Horm Res.* 1990;34(3-4):138-41.
114. Gordon DB, Sachin IN, Dodd VN. Heterogeneity of renin substrate in human plasma: effect of pregnancy and oral contraceptives. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N.* nov 1976;153(2):314-8.
115. Schirpenbach C, Seiler L, Maser-Gluth C, Rüdiger F, Nickel C, Beuschlein F, et al. Confirmatory testing in normokalaemic primary aldosteronism: the value of the saline infusion test and urinary aldosterone metabolites. *Eur J Endocrinol.* juin 2006;154(6):865-73.
116. Derkx FH, Steunkel C, Schalekamp MP, Visser W, Huisveld IH, Schalekamp MA. Immunoreactive renin, prorenin, and enzymatically active renin in plasma during pregnancy and in women taking oral contraceptives. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 1986;63(4):1008-15.
117. Campbell DJ, Nussberger J, Stowasser M, Danser AHJ, Morganti A, Frandsen E, et al. Activity assays and immunoassays for plasma Renin and prorenin: information provided and precautions necessary for accurate measurement. *Clin Chem.* mai 2009;55(5):867-77.
118. Jansen PM, Stowasser M. Aldosterone-producing adenoma associated with non-suppressed renin: a case series. *J Hum Hypertens. avr* 2022;36(4):373-80.
119. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* juin 2018;6(6):464-75.
120. Funder JW. Primary Aldosteronism: Three Strikes and Out. *Hypertens Dallas Tex*

CHARFI Lilia

1979. 3 mars 2021;77(3):900-3.

AUTEURE : Nom : CHARFI

Prénom : LILIA

Date de soutenance : 24 novembre 2023.

Titre de la thèse : Concordance des rapports aldostérone/rénine et aldostérone/ARP dans le diagnostic de l'hyperaldostéronisme primaire.

Thèse - Médecine - Lille 2023.

Cadre de classement : *Endocrinologie.*

DES : *Endocrinologie-Diabétologie-Métabolisme-Nutrition.*

Mots-clés : Hyperaldostéronisme primaire, Rapport aldostérone/rénine; Rapport aldostérone/ARP, système rénine angiotensine aldostérone, LC-MS/MS.

Résumé : L'hyperaldostéronisme primaire (HAP) est la principale cause endocrinienne d'hypertension et une cause majeure de complications cardiovasculaires et rénales. La possibilité d'une prise en charge médicamenteuse ou chirurgicale spécifique justifie son dépistage précoce. Ce dépistage repose sur le dosage du rapport aldostérone/rénine. La mesure directe de la rénine active (RD) par immunodosage automatisé a progressivement remplacé le dosage de l'activité rénine plasmatique (ARP). L'objectif était de comparer l'efficacité diagnostique du rapport aldostérone/rénine active (RAR) et le rapport aldostérone/ARP (RAARP).

Patients et méthode : Patients hypertendus avec suspicion d'HAP ayant bénéficié de la mesure simultanée de l'aldostérone (par LC-MS/MS), de la RD (avec le kit IDS-iSYS Direct Renin®), et de l'ARP (avec le kit Beckman® Angiotensin I RIA®) en conditions standardisées ainsi qu'un test de suppression salée (PS) ou un test au Captopril (TC).

Résultats : Sur 87 patients inclus, d'âge moyen 48 ± 13 ans, nous avons considéré deux groupes distincts, ceux avec des rapports RAR et RAARP discordants, et ceux concordants en utilisant notre seuil habituel (RAR: 16 pg/ml par μ IU/m ; RAARP : 210 pg/ml par ng/ml/h). 52,9 % des patients (n=46) avaient un résultat discordant. La PS réalisée chez 71,3 % des patients et le TC chez 28,7 % ont confirmé la présence d'un HAP chez 25 % des patients (n=21). La sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 95,2 % et 18,2 % pour le RAARP et de 61,9% et 77,3 % pour le RAR. L'aire sous la courbe (ROC) des deux ratios n'était pas significativement différente (RAARP : 0,71 vs RAR 0,69 ; $p=0,7704$).

Conclusion : Malgré les taux élevés de discordance, la performance diagnostique des deux rapports n'est pas significativement différente pour le diagnostic positif de l'HAP. Néanmoins, la plus grande sensibilité du RAARP pourrait amener à reconsidérer sa place dans le dépistage.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHM

Assesseurs :

Madame le Docteur Claire DOUILLARD

Monsieur le Docteur Guillaume LEDIEU

Monsieur le Docteur Bodalé DJOBO

Directeur de thèse : Madame le Docteur Stéphanie ESPIARD