



HAL
open science

Étude de la 17 hydroxyprogestérone circulante chez les patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales

Julien Riancho

► **To cite this version:**

Julien Riancho. Étude de la 17 hydroxyprogestérone circulante chez les patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02632011

HAL Id: dumas-02632011

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02632011>

Submitted on 27 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

Diplôme d'Etat

Par

Julien RIANCHO

Né le 8 mars 1988 à Fontenay Sous Bois (94)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30 octobre 2019

**ETUDE DE LA 17 HYDROXYPROGESTERONE CIRCULANTE
CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HYPERPLASIE
MACRONODULAIRE DES SURRENALES**

PRESIDENT DU JURY :

Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE

DIRECTEUR DE THESE :

Monsieur le Professeur Jacques YOUNG

MEMBRES DU JURY :

Monsieur le Professeur Yves REZNIK
Madame le Docteur Hélène MOSBAH

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : Professeur Benoît VEBER

ASSESEURS : Professeur Michel GUERBET
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive

Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CATANHEIRO	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie

Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCO	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

L'hyperplasie macronodulaire des surrénales (HMBS) est une pathologie très hétérogène. Cette maladie se traduit par une augmentation du volume des surrénales au sein desquelles on peut parfois individualiser des nodules. Plusieurs mécanismes pathologiques comme la suractivation de la voie de signalisation cellulaire AMPc/PKA, la présence de récepteurs illégitimes couplés à une protéine G ou la sécrétion d'ACTH de manière paracrine par les nodules surrénaux ont été mis en évidence. La présence de la mutation germinale et somatique du gène *ARMC5* s'avère être un élément pouvant contribuer au développement de l'hypertrophie des surrénales ainsi qu'à la formation des nodules. Sur le plan sécrétoire, il peut exister un syndrome de Cushing ACTH dépendant le plus souvent infraclinique. D'autres augmentations de stéroïdes surrénaux dont la 17 OH progestérone (17OHP) ont été mis en évidence lors de l'évaluation des patients en milieu hospitalier.

Notre étude rétrospective avait pour objectif d'analyser dans une série significative de patients HMBS, la prévalence des anomalies de la 17OHP et d'essayer de caractériser des déterminants (morphologiques ou génétiques) pouvant les induire.

Nous avons donc inclus sur les sites du CHU de Bicêtre et de Rouen, de janvier 2008 à août 2019, 52 patients HMBS et les avons comparés à 31 sujets contrôles. Le cortisol à 8h après freinage standard était perturbé dans 71% des cas. La 17OHP était significativement plus élevée après Synacthène chez les HMBS que chez les contrôles ($p < 0,0001$). Cette élévation était corrélée positivement à la taille des surrénales ($\rho = 0,29$; $p = 0,04$). Ce paramètre se corrigeait après surrénalectomie unilatérale ($p < 0,005$). Sur le plan génétique, nous avons mis en évidence la présence de mutations hétérozygotes plus importantes pour le gène *CYP21A2*. Cette augmentation n'était pas corrélée à des différences significatives sur le plan hormonal. Du fait d'un trop faible effectif, nous n'avons pas pu caractériser les patients mutés *ARMC5*.

Cette étude démontre qu'il existe une augmentation de la sécrétion de la 17OHP lors d'un test au Synacthène en lien avec la masse tumorale dans les HMBS. Cette anomalie n'est donc pas uniquement retrouvée dans les hyperplasies congénitales des surrénales. Il conviendrait par ailleurs de confirmer sur une plus grande cohorte nos résultats concernant les mutations hétérozygotes de *CYP21A2*. Des analyses complémentaires par immunohistochimie pourraient être réalisées afin de vérifier la présence de la mutation au sein des surrénales hyperplasiques afin d'envisager un rôle dans la physiopathologie de cette maladie.

394 mots

Mots-clés : Hyperplasie macronodulaire des surrénales, 17 hydroxyprogestérone, test au Synacthène, gène *CYP21A2*, hyperplasie congénitale des surrénales

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Herve LEFEBVRE

Vous me faites l'honneur de présider ma thèse
Pour votre enseignement de qualité au cours de ma formation
Pour m'avoir aidé à progresser dans cette discipline qu'est l'Endocrinologie
Veuillez trouver dans cette thèse ma gratitude et mon profond respect

A Monsieur le Professeur Jacques YOUNG

Vous me faites l'honneur de diriger cette thèse
Pour votre enseignement riche et toujours passionné au cours de ma formation
Pour m'avoir fait aimer l'Endocrinologie pendant l'externat et l'avoir choisie grâce à vous comme mon futur métier
Veuillez trouver dans cette thèse ma gratitude et mon profond respect

A Monsieur le Professeur Yves REZNIK

Vous me faites l'honneur de juger ce travail
Pour votre enseignement de qualité lors de mon internat
Veuillez trouver dans cette thèse ma gratitude et mon profond respect

A Madame le Docteur Héléna MOSBAH

Tu me fais l'honneur de m'avoir aidé, soutenu et relu pour ce travail
Pour ta disponibilité qu'importe le moment
Pour tes précieux conseils et ton enseignement
Pour ta bonne humeur constante
Tu as débuté mon externat lors de ma première garde et le termine et siégeant à cette thèse
Trouve dans cette thèse ma gratitude et mon plus grand respect

TABLE DES MATIERES

RÉSUMÉ	14
REMERCIEMENTS	15
TABLE DES MATIERES	23
LISTE DES ABREVIATIONS	26
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	28
INTRODUCTION	31
I La surrénale	31
I.1 Anatomie	31
I.2 Rôle physiologique de la surrénale	33
I.2.1 Production des hormones corticosurréaliennes : la stéroïdogénèse.....	33
I.2.2 Production des hormones de la médulla	36
I.3 Pathologies surréaliennes liées à une hypersécrétion hormonale	38
I.3.1 Pathologies de la corticosurrénale	38
I.3.2 Pathologie de la médulla : le phéochromocytome	45
II L'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surréales	47
II.1 Epidémiologie	47
II.2 Histologie	48
II.3 Physiopathologie	49
II.3.1 Voie de signalisation cellulaire de l'AMPC/PKA en condition physiologique	49
II.3.2 Récepteurs illégitimes	49
II.3.3 Génétique.....	52
II.3.4 Sécrétion paracrine d'ACTH.....	54
II.3.5 Synthèse de la physiopathologie dans les HMBS	55
II.4 Clinique	56
II.5 Biologie	56
II.5.1 Hormonologie standard	56
II.5.2 Recherche des récepteurs illégitimes.....	56
II.6 Imageries morphologique et fonctionnelle	58
II.7 Traitement	59
III Autres causes d'hyperplasie des surréales	61
IV Objectifs de l'étude	66
PATIENTS ET MÉTHODES	67

I	Caractéristiques de l'étude	67
II	Populations	67
II.1	Sujets contrôles	67
II.2	Patients HMBS	68
III	Déroulement de l'étude	69
IV	Analyses hormonales (Tableau 4, Annexe)	70
IV.1	La 17 OHP	70
IV.2	Le test au Synacthène	70
IV.3	Le CLU	70
IV.4	Le cortisol	71
IV.5	L'ACTH	71
IV.6	Le SDHEA	71
V	Analyses génétiques	72
VI	Analyses statistiques	72
	RÉSULTATS	73
I	Caractéristiques des populations étudiées (Tableau 1)	73
I.1	Patients	73
I.1.1	Sujets contrôles	73
I.1.2	Patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales	73
I.2	Mode de découverte	76
I.3	Symptomatologie clinique	76
I.4	Données morphologiques	78
I.4.1	Imagerie classique des surrénales	78
I.4.2	Imagerie fonctionnelle des surrénales	78
I.5	Données génétiques	79
I.6	Données hormonales des patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales	81
I.6.1	Cortisol libre urinaire	81
I.6.2	Cortisol matinal après freinage minute	82
I.6.3	ACTH	83
I.6.4	Cortisol sérique	84
I.6.5	Pic de cortisol sous Synacthène	86
I.6.6	Sulfate de DHEA	88
I.7	Caractéristiques des patients HMBS en fonction de la présence ou l'absence de mutation de <i>CYP21A2</i>	89
I.8	Caractéristiques des patients HMBS en fonction de la présence ou de l'absence de la mutation de <i>ARMC5</i>	90

I.9 Evolution des paramètres hormonaux chez 11 patients après traitement par surrénalectomie unilatérale.....	92
I.9.1 Cortisol libre urinaire	93
I.9.2 Cortisol sérique à 8h et 00h.....	93
I.9.3 Cortisol matinal sérique après freinage minute	93
I.9.4 Pic de cortisol après Synacthène	95
I.9.5 ACTH à 8h	96
II Etude de la 17OH progestérone chez les patients HMBS	97
II.1 Taux de base.....	97
II.2 17OHP après stimulation par le Synacthène.....	97
II.3 Relation entre le pic de 17OHP et la taille des surrénales.....	98
II.4 Relation entre le pic de 17OHP et le pic de cortisol sous Synacthène	99
II.5 17 OHP de base et après stimulation chez les patients HMBS en fonction de la présence ou de l'absence d'une mutation pour le gène <i>CYP21A2</i>.....	100
II.6 17 OHP de base et après stimulation chez les patients HMBS en fonction de la présence ou de l'absence d'une mutation pour le gène <i>ARMC5</i>.....	101
II.7 Effet de la surrénalectomie sur le pic de 17OHP chez 11 patients HMBS ayant été traités chirurgicalement.....	102
DISCUSSION	103
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	108
BIBLIOGRAPHIE	109
ANNEXE	117
ABSTRACT	118
RÉSUMÉ.....	119

LISTE DES ABREVIATIONS

3 β -HSD2	3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2
11 β -HSD2	11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2
17 β -HSD5	17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 5
17OHP	17-hydroxyprogestérone
17OHPE	17 hydroxyprégnénolone
AC	Adénylate cyclase
ACTH	Adrénocorticotrophine
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
<i>ARMC5</i>	<i>Armadillo-repeat containing 5</i>
ATP	Adénosine triphosphate
AVP	Vasopressine
CHU	Centre hospitalier universitaire
CLU	Cortisol libre urinaire
CREB	<i>cAMP responsive element binding</i>
CRH	<i>Corticotropin releasing hormone</i> ou corticolibérine
D4	D4-androstènedione
DHEA	Déhydroépiandrostérone
DHT	Dihydrotestostérone
DOPA	Dihydroxyphénylalanine
E2	Œstradiol
GIP	<i>Gastric Inhibitory Polypeptide</i>
GIPR	Récepteur du GIP
GRE	<i>Glucocorticoid Response Element</i>
HMBS	Hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales
IMC	Indice de masse corporelle
INSL3	<i>Insulin-like Leydig cell marker 3</i>
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MC	Maladie de Cushing
MC2R	Récepteur de l'ACTH
MIBG	Métaiodobenzylguanidine
MR	Récepteur des minéralocorticoïdes

NEM1	Néoplasie endocrinienne multiple de type 1
PAF	Polypose adénomateuse familiale
PDE	Phosphodiesterase
PET-FDG	Tomographie par émission de positons à la 3-fluorodéoxyglycane
PKA	Protéine kinase A
POMC	Proopiomélanocortine
SC	Syndrome de Cushing
SDHEA	Sulfate de déhydroépiandrostérone
SF1	<i>Steroidogenic factor 1</i>
StAR	<i>Steroidogenic acute regulatory protein</i>
T	Testostérone
T-60	Temps 60 min avant injection
T0	Temps au début de l'injection
T30	Temps 30 min après injection
T60	Temps 60 min après injection
T120	Temps 120 min après injection
T180	Temps 180 min après injection
TDM	Scanner
TEP	Tomographie par émission de positons

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Histologie de la surrénale

Figure 2 : La stéroïdogénèse

Figure 3 : Signes cliniques du syndrome de Cushing

Figure 4 : Principales étiologies du syndrome de Cushing

Figure 5 : Coupe histologique d'une hyperplasie macronodulaire des surrénales

Figure 6 : Voie de l'AMPC/PKA en condition physiologique et dans les HMBS

Figure 7 : Tests réalisés en seconde intention en cas de réponse positive lors de la recherche de récepteurs illégitimes sensibles à l'orthostatisme, à la GnRH ou à la prise alimentaire.

Figure 8 : Scanner abdominal non injecté d'une HMBS

Figure 9 : Mutations ponctuelles du gène *CYP21A2*

Figure 10 : Distribution des âges au sein des patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales

Figure 11 : Distribution des IMC au sein des patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales

Figure 12 : Mode de découverte de l'hyperplasie macronodulaire des surrénales chez les 52 patients étudiés

Figure 13 : Symptomatologie et signes cliniques présents chez les patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales

Figure 14 : Distribution des tailles du plus grand diamètre de chaque surrénale au sein des patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales

Figure 15 : Mutations les plus fréquentes du gène *CYP21A2* retrouvées chez les 6 patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales

Figure 16 : Distribution des CLU au sein des patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales

Figure 17 : Cortisol à 8h après freinage minute chez les patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales

Figure 18 : Distribution des ACTH à 8h et 00h au sein des patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales

Figure 19 : Distribution des cortisol sériques à 8h et 00h au sein des patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales

Figure 20 : Corrélation entre le diamètre de la plus grande surrénale et le cortisol sérique à 8h

Figure 21 : Comparaison du pic du cortisol après Synacthène entre les contrôles et les HMBS

Figure 22 : Corrélation entre le cortisol sérique à 8h et le pic de cortisol sous Synacthène

Figure 23 : Répartition des dosages de Sulfate de DHEA chez les des patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales

Figure 24 : Comparaison du cortisol 8h après freinage minute entre les patients mutés et non mutés pour le gène *ARMC5*

Figure 25 : Evolution des résultats hormonaux après surrénalectomie unilatérale chez les 11 patients HMBS

Figure 26 : Pic de cortisol sous Synacthène en pré et post opératoire chez les patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales ayant été traités par surrénalectomie unilatérale

Figure 27 : Représentation de l'ACTH à 8h en pré et post opératoire chez les patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales ayant été traités par surrénalectomie unilatérale

Figure 28 : Comparaison du pic de la 17OHP après Synacthène entre les contrôles et les patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales

Figure 29 : Corrélation entre le diamètre de la plus grande surrénale et le pic de 17OHP sous Synacthène

Figure 30 : Corrélation entre le pic de cortisol et le pic de 17OHP sous Synacthène

Figure 31 : Représentation de la variation de la 17OHP sous Synacthène entre les patients mutés et non mutés pour le gène *CYP21A2* chez les patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales

Figure 32 : Représentation de la variation de la 17OHP sous Synacthène entre les patients mutés et non mutés pour le gène *ARMC5* chez les patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales

Figure 33 : Représentation de la variation de la 17OHP à T60 après Synacthène en pré et post opératoire chez les patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales ayant été traités par surrénalectomie unilatérale

Tableau 1 : Caractéristiques des populations étudiées

Tableau 2 : Caractéristiques morphologiques des patients HMBS

Tableau 3 : Anomalies génétiques retrouvées d'*ARMC5* et de *CYP21A2* chez les patients avec hyperplasie macronodulaire des surrénales

Tableau 3 : Caractéristiques des 11 patients HMBS en pré et post opératoire ayant été traités par surrénalectomie unilatérale

Tableau 4 : Caractéristiques des 14 patients HMBS ayant eu une recherche de mutation de *CYP21A2*

Tableau 5 : Caractéristiques des 22 patients HMBS ayant eu une recherche de mutation de *ARMC5*

Tableau 6 : Caractéristiques des 11 patients HMBS en pré et post opératoire ayant été traités par surrénalectomie unilatérale

Tableau 7 : Description des méthodes de dosage pour la 17OHP, le CLU, le Cortisol, l'ACTH et le SDHEA dans les centres cliniques principaux

I La surrénale

I.1 Anatomie

Chez l'Homme la surrénale est située dans l'espace rétro péritonéal, au niveau du pôle apical du rein. Organe pair de forme pyramidale, elle mesure environ 3 cm de longueur, 2 cm de hauteur et 1 cm d'épaisseur. Elle est composée de deux structures anatomiquement, physiologiquement et histologiquement distinctes qui sont la médulla et la corticosurrénale (**Figure 1**).

La médulla occupe la zone centrale de la surrénale. Elle dérive de l'ectoderme et se compose de cellules chromaffines, capables de synthétiser deux principaux neurotransmetteurs, la noradrénaline (80 %) et l'adrénaline (20%).

La corticosurrénale se situe à la périphérie de la surrénale et entoure la médulla. Elle dérive du mésoderme et se compose de trois différentes parties qui sont, de la périphérie vers le centre (**Figure 1**, [1]) :

- La zone glomérulée, qui est le lieu de production des minéralocorticoïdes.
- La zone fasciculée, qui est le lieu de production des glucocorticoïdes.
- La zone réticulée, qui est le lieu de production des androgènes surrénaliens.

La vascularisation est faite par trois groupes d'artères distinctes :

- Les artères supérieures qui naissent des artères phréniques inférieures.
- Les artères surrénaliennes moyennes qui naissent d'une portion de l'aorte abdominale.
- Les artères surrénaliennes inférieures qui naissent du bord crânial des artères rénales.

Le retour veineux est assuré par deux réseaux distincts :

- Les veines périphériques qui constituent un fin réseau de veinules à la surface de la glande et dans le tissu adipeux péri surrénalien.
- La veine surrénalienne centrale qui permet le drainage des hormones issues de la médulla et de la corticosurrénale. La veine gauche et droite diffèrent par des différences minimales au niveau de leur longueur et de leur abouchement. La veine surrénalienne gauche a une taille de 20 mm et s'abouche à la veine rénale gauche. La veine surrénalienne droite est plus courte de l'ordre de 10 mm et s'abouche à la veine cave inférieure.

L'innervation de la surrénale est réalisée par trois plexus nerveux (le surrénophrénique, le surrénocœliaque et le surrénorénal). Ces plexus s'organisent en réseaux afin de fournir des afférences principalement sympathiques à destination des cellules sécrétrices de la corticosurrénale et de la médulla (2).

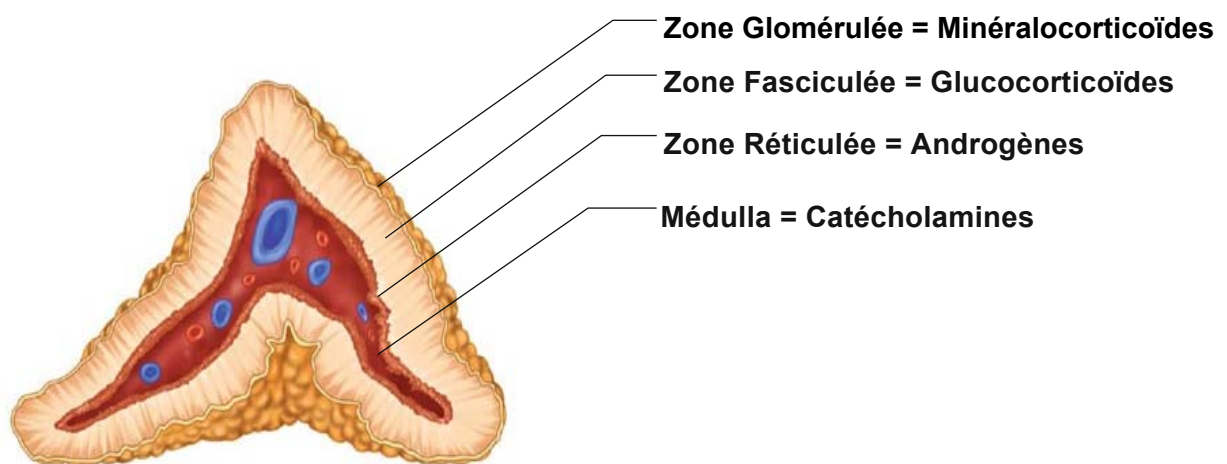


Figure 1 : Histologie de la surrénale.

La surrénale est composée de 2 parties : la médulla qui se situe en position centrale et la corticosurrénale en périphérie. La corticosurrénale se compose de trois zones : la glomérulée, la fasciculée et la réticulée. Elles sont le lieu de synthèse des différentes hormones de la stéroïdogénèse. (Adapté d'après Styne *et al*, Pediatric Endocrinology, 2016)

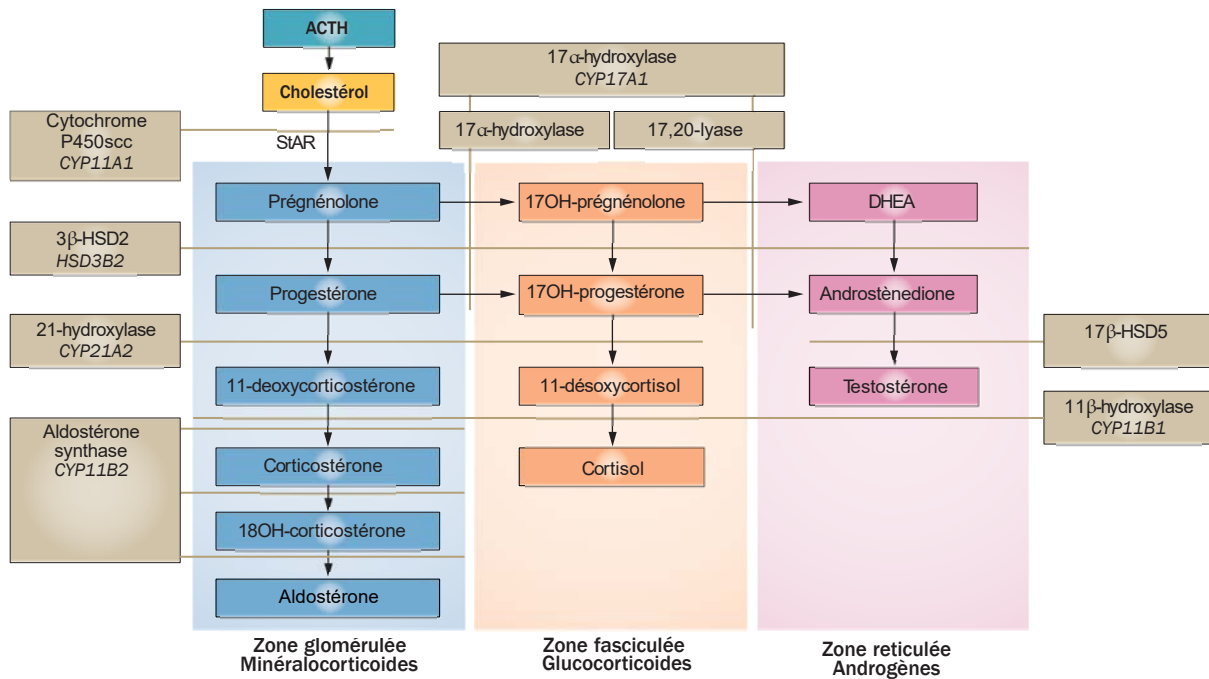


Figure 2 : La stéroïdogénèse.

Les différentes zones de la corticosurrénale sont représentées par une couleur différente. Les enzymes catalysant les réactions ainsi que leur gène sont en marron. Le produit final de la voie de synthèse de la zone glomérulée est l'aldostérone, celui de la zone fasciculée est le cortisol et celui de la réticulée est la testostérone. (Adapté d'après Han *et al.*, Nat Rev Endocrinol, 2014)

I.2 Rôle physiologique de la surrénale

I.2.1 Production des hormones corticosurréaliennes : la stéroïdogénèse

I.2.1.1 Voie commune

La synthèse des hormones surréaliennes se fait à partir du cholestérol présent dans l'organisme. Au niveau de la surrénale, le cholestérol est transporté vers les mitochondries par une protéine activatrice de la stéroïdogénèse appelée steroidogenic acute regulatory protein (StAR) (3). Le cholestérol est clivé en prégnénolone au niveau de sa chaîne latérale par des enzymes de la famille du cytochrome P450 cholesterol side-chain cleavage (cytochrome P450_{scc}) codées par le gène *CYP11A1*.

La prégnénolone, va être relarguée dans le réticulum endoplasmique où elle va servir de métabolite aux différentes voies de synthèse des hormones surréaliennes (Figure 2, [4]).

I.2.1.2 Voie des glucocorticoïdes

I.2.1.2.1 Synthèse

Dans la zone fasciculée, la prégnénolone va être transformée en 17 OH-prégnénolone (17OHPE) via la 17 α -hydroxylase codée par le gène *CYP17A1*. Ensuite la 17OHPE va être transformée en 17-hydroxyprogestérone (17OHP) par l'enzyme 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (3 β -HSD2) codée par le gène *HSD3B2*. Elle sera hydroxylée en 11-déoxycortisol sous l'action de la 21-hydroxylase codée par le gène *CYP21A2*. Le 11-déoxycortisol va être catalysé par la 11 β -hydroxylase codée par le gène *CYP11B1* afin de donner le produit final de cette voie métabolique, le cortisol.

I.2.1.2.2 Rôle

Le cortisol joue un rôle majeur dans l'adaptation de l'organisme au stress. Son action est multiple et participe à de nombreuses fonctions dans l'organisme. Au niveau de l'homéostasie glucidique, il favorise la néoglucogénèse via l'augmentation de la production hépatique de glucose. Au niveau lipidique, il augmente la production des acides gras libres dans la circulation sanguine. Au niveau immunologique, il exerce un effet anti-inflammatoire via la répression des gènes impliqués lors de la réponse pro-inflammatoire (5). Au niveau phosphocalcique, de manière physiologique, il permet aux cellules progénitrices mésenchymateuses de se différencier en ostéoblastes et augmentent ainsi la formation osseuse. De manière opposée, lors du vieillissement, le cortisol exerce un effet négatif sur les ostéoblastes et les ostéocytes avec pour conséquence la diminution de la masse osseuse (6). Il diminue également l'absorption intestinale du calcium. Au niveau vasculaire, à forte dose il peut agir sur la pression artérielle via le récepteur aux minéralocorticoïdes (MR). Au niveau hématologique, il exerce une activité pro thrombogène (7). Au niveau musculaire, il agit en synergie avec les cytokines dans le processus de protéolyse (8).

I.2.1.3 Voie des androgènes

I.2.1.3.1 Synthèse

Dans la zone réticulée deux voies métaboliques sont présentes afin d'aboutir à la formation de testostérone (T). La voie majeure, fait intervenir la 17OHPE qui sous l'action du cytochrome P450A1 (encore appelé 17,20 lyase) codé par le gène *CYP17A1* donne naissance à la déhydroépiandrostérone (DHEA). L'enzyme 3 β -HSD2 transforme le DHEA en D4-androstènedione (D4), puis l'action 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 5 (17 β -HSD5) va permettre la réduction de D4 en T. La voie mineure, quant à elle, utilise la 17OHP comme précurseur et fait intervenir la 17,20 lyase afin d'obtenir de la D4 qui servira ensuite de précurseur pour la production de T. Au cours de ces transformations, une partie de la DHEA va être transformée en sulfate de DHEA (SDHEA). Le SDHEA n'a pas de rôle spécifique mais, en raison de sa demi-vie longue (8h contre 15 à 30 minutes pour la DHEA) et de son interconversion continue avec la DHEA (9), il constitue une réserve importante de DHEA. La T va ensuite être convertie par la 5 α réductase en dihydrotestostérone (DHT) chez l'homme, au niveau des tissus périphériques et de la prostate et, chez la femme, en faible quantité au niveau ovarien. La T va également être métabolisée par l'aromatase en œstradiol (E2). Cette aromatisation peut également avoir lieu avec l'androstènedione qui va donner de l'estrone dont l'activité œstrogène est moindre. Ces transformations ont lieu dans les tissus périphériques, principalement la graisse, mais aussi en quantité moins importante dans la peau, le rein, l'os et le cerveau (10).

I.2.1.3.2 Rôle

Les androgènes, exercent un rôle principal dans le développement des caractères sexuels, la fonction reproductive mais aussi dans le développement de la masse musculaire et adipeuse, le développement du système pileux. Ils jouent également un rôle dans le métabolisme osseux en favorisant la croissance osseuse, la fermeture des cartilages de conjugaison et prévenant la survenue de l'ostéoporose (11).

I.2.1.4 Voie des minéralocorticoïdes

I.2.1.4.1 Synthèse

Au niveau de la zone glomérulée, se produit l'hydroxylation de la prégnénolone en progestérone par l'enzyme 3β -HSD2. La progestérone est ensuite métabolisée en 11-déoxycorticostérone par la 21-hydroxylase. Elle est enfin convertie en corticostérone, en 18-OH corticostérone, et enfin en aldostérone par l'aldostérone synthase codée par le gène *CYP11B2*.

I.2.1.4.2 Rôle

L'aldostérone exerce un rôle dans le contrôle de la pression artérielle via le contrôle de la balance hydrosodée. Un rôle a aussi été démontré dans le remodelage cardiaque via la présence du MR dans les cellules myocardiques. L'aldostérone favoriserait l'inflammation locale et altérerait la fonction diastolique du ventricule droit et l'inflammation locale. (12).

I.2.2 Production des hormones de la médulla

I.2.2.1 Synthèse

Les catécholamines sont produites à partir de la tyrosine. La tyrosine peut provenir soit de l'alimentation, soit de l'hydroxylation de la phénylalanine par la phénylalanine hydroxylase. La tyrosine est ensuite hydroxylée par la tyrosine hydroxylase en dihydroxyphénylalanine (DOPA). Une réaction de décarboxylation par une DOPA décarboxylase va aboutir à la formation de dopamine et de noradrénaline. La noradrénaline va être méthylée en adrénaline par la phényléthanolamine N-méthyltransférase. La dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline vont ensuite être exocytées hors de la médulla et être dégradées respectivement en 3-méthoxytyramine, normétanéphrines et métanéphrines par la catéchol-O-méthyltransférase.

I.2.2.2 Rôle

Les catécholamines de la médullosurrénale sont sécrétées en faible quantité dans le corps humain. Elles ont pour rôle de permettre le maintien du bon fonctionnement de l'organisme via leurs actions sur les récepteurs α et β adrénergiques localisés au niveau de nombreux tissus (cœur, muscles, vaisseaux sanguins, tractus gastro-intestinal, foie...). Dans une situation de peur et de danger, le système sympathique est activé, ce qui induit une libération massive de catécholamines par la médullosurrénale, conduisant à une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et à une mobilisation des réserves glucidiques.

I.3 Pathologies surrénaliennes liées à une hypersécrétion hormonale

I.3.1 Pathologies de la corticosurrénale

I.3.1.1 Le syndrome de Cushing

Le syndrome de Cushing (SC) est l'expression clinique et biologique de l'hypersécrétion chronique de cortisol. La fréquence estimée de cette pathologie est entre 0,2 et 5 / million d'habitants par an (13,14). L'expression clinique du SC est proportionnelle à la production de cortisol sécrétée. Les principaux signes cliniques sont résumés dans la figure 3. Au niveau hormonal, le SC peut être mis en évidence par une augmentation du cortisol libre urinaire des 24h (CLU), une augmentation du cortisol salivaire ou plasmatique à minuit et l'absence, après la prise de 1 mg de dexaméthasone la veille à minuit, de freinage de la sécrétion de cortisol sanguin à 8h. Une perte de la cyclicité de sécrétion du cortisol est également souvent présente (15).

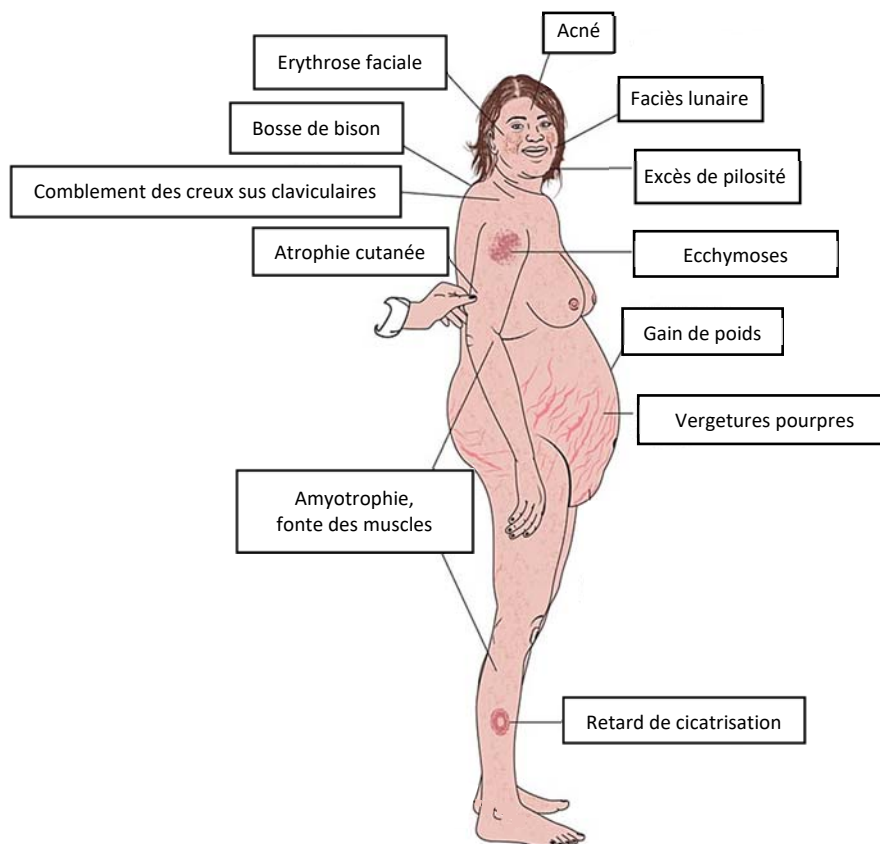


Figure 3 : Signes cliniques du syndrome de Cushing. (Adapté d'après Colao *et al.*, Endocrine, 2014)

Cette sécrétion de cortisol peut se produire parfois à minima sans symptomatologie clinique évidente. On parle alors de syndrome de Cushing infra clinique. Dans la littérature scientifique, la définition biologique de ce syndrome n'est pas consensuelle mais on admet qu'il existe des troubles de la régulation du cortisol lors de l'exploration de la fonction corticotrope. Les éléments en faveur de ce diagnostic sont l'absence de freinage du cortisol plasmatique lors de la prise de 1 mg de dexaméthasone, un cortisol salivaire à minuit qui peut être légèrement au-dessus de la valeur de la norme haute ou normal et un CLU normal (16).

On classe les étiologies du SC en 2 catégories principales (**Figure 4**). La distinction se fait sur la sensibilité de la surrénale à la corticotrophine (ACTH). D'un côté il existe des syndromes « ACTH dépendants » où la production excessive de cortisol est due à une surproduction d'ACTH. De l'autre, il existe les syndromes « ACTH indépendants » où la production de cortisol s'autonomise et s'affranchit du rétrocontrôle négatif de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

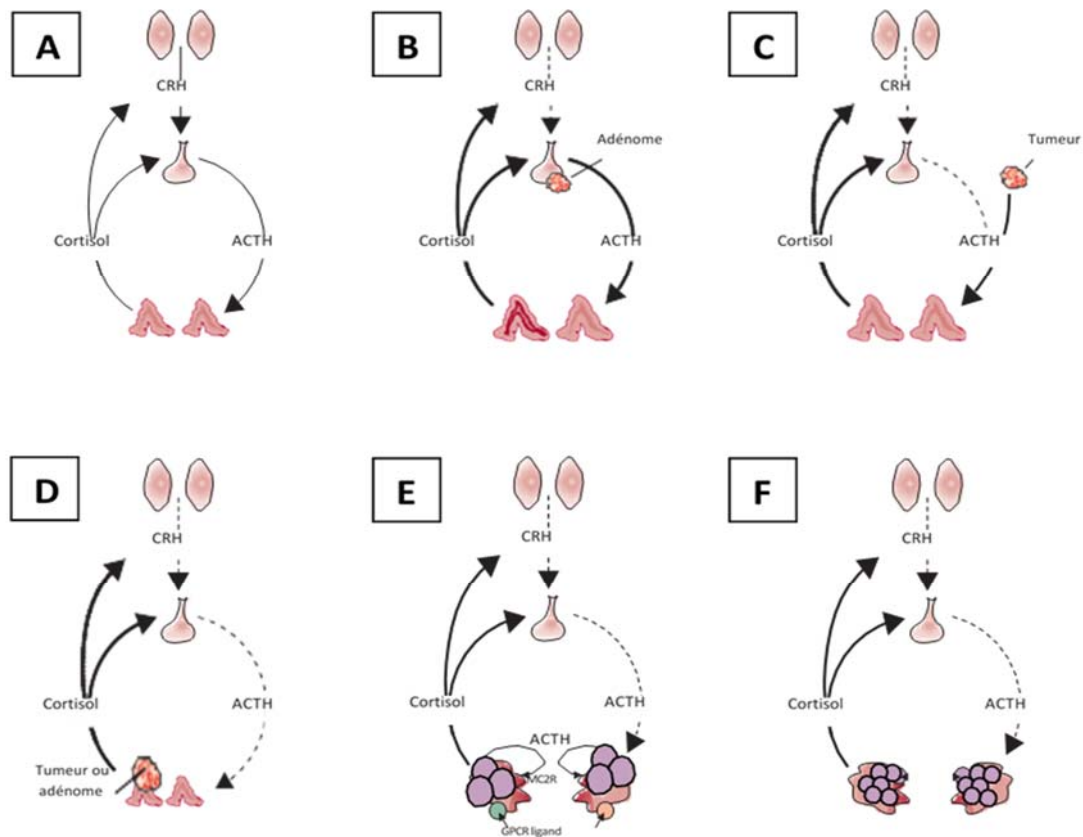


Figure 4 : Principales étiologies du syndrome de Cushing.

A. De manière physiologique, la CRH hypothalamique stimule la sécrétion d'ACTH hypophysaire qui va permettre la sécrétion de cortisol. Le cortisol va exercer un rétrocontrôle négatif au niveau hypothalamo-hypophysaire sur la sécrétion de CRH. **B.** Dans la maladie de Cushing, la surproduction d'ACTH provient d'un adénome hypophysaire et entraîne un rétrocontrôle sur la sécrétion de CRH et d'ACTH des cellules saines. **C.** Dans les syndromes de Cushing paranéoplasiques, l'ACTH sécrété exerce un rétrocontrôle sur les cellules corticotropes hypophysaires saines. **D.** Lors d'une hypersécrétion de cortisol d'origine surrénalienne l'excès de production de cortisol va engendrer un rétrocontrôle sur l'axe corticotrope et engendrer une baisse de l'ACTH hypophysaire. **E.** Dans les hyperplasies macronodulaires des surrénales, la sécrétion de cortisol provient de l'activation de récepteurs illégitimes et de la sécrétion paracrine d'ACTH par les nodules. **F.** Dans les hyperplasies micronodulaires, la sécrétion de cortisol provient de l'activation de la voie AMPc/PKA.

Les flèches en gras indiquent une sécrétion accrue par rapport à la sécrétion physiologique. Les flèches en pointillés signifient une sécrétion diminuée par rapport à la sécrétion physiologique. GPCR ligand : récepteur illégitime. MC2R : récepteur de l'ACTH. (Adapté d'après Lacroix *et al.*, The Lancet, 2015)

Syndrome de Cushing ACTH dépendants

Maladie de Cushing

La maladie de Cushing (MC) est la cause la plus fréquente de SC (14). Elle correspond à environ 80% des cas de SC diagnostiqués. Il s'agit d'une hypersécrétion chronique de cortisol par un adénome hypophysaire. Cet adénome est bien souvent de petite taille. On estime d'ailleurs que dans 30 à 40% des cas, l'IRM est normale (17). Son apparition est progressive et la maladie met souvent des années avant de se déclarer du fait des symptômes non spécifiques. Il existe une prédominance d'atteinte chez la femme (14) et la plupart des cas sont sporadiques bien que des cas familiaux aient été rapportés dans la littérature.

Cushing paranéoplasique

La sécrétion paranéoplasique d'ACTH peut se retrouver dans certains cas de tumeurs neuroendocrines. Les principales localisations sont pulmonaire (tumeurs carcinoïdes bronchiques ou carcinomes neuroendocrines bronchiques à petites ou grandes cellules) pancréatique, thyroïdienne (cancer médullaire de la thyroïde) ou médullaire (phéochromocytome) (18). De manière exceptionnelle dans la littérature il a été décrit un cas de tumeur pancréatique sécrétant conjointement de corticolibérine (CRH) et de l'ACTH (19). La présentation clinique est souvent sévère et d'installation rapide et associée à de nombreuses complications (hypokaliémie profonde, complications infectieuses ou accidents thrombo-emboliques). Les taux de cortisol, d'ACTH et de CLU sont très élevés. Le traitement repose sur une prise en charge chirurgicale associée à un traitement médical combinant souvent plusieurs médicaments anticortisoliques (20).

Pseudo syndrome de Cushing ou hypercorticisme fonctionnel

Dans certaines situations telles que la prise chronique d'alcool, l'obésité, l'anorexie mentale ou les syndromes dépressifs, il a été décrit des perturbations de la sécrétion cortisolique. Ces anomalies seraient liées à une suractivation l'axe corticotrope via une sécrétion majorée de CRH (21). Le tableau clinique n'est souvent pas très évocateur d'un SC « classique ».

Le tableau biologique associe de manière variable une élévation du CLU, un rythme nyctéméral du cortisol parfois aboli mais le plus souvent conservé à un niveau de cortisolémie supra physiologique et une résistance relative au freinage par la dexaméthasone (22,23).

Les hyperplasies macronodulaires bilatérales des surrénales (HMBS)

Cette pathologie est traitée en détails au chapitre II. Elle fait désormais partie des syndromes de Cushing ACTH dépendants bien que l'origine de la production d'ACTH provienne de la surrénale (24). De ce fait, la démarche diagnostique classique pour les syndromes de Cushing ACTH dépendant décrite par la suite ne s'applique pas à cette pathologie.

La recherche de l'origine étiologique du SC repose sur la combinaison des méthodes d'exploration hormonales et morphologiques de l'axe corticotrope. Après la mise en évidence d'un SC biologique, on recherchera une élévation de l'ACTH ou une sécrétion inadaptée en regard des taux de cortisol circulants. L'imagerie joue ensuite un rôle capital dans l'affirmation du diagnostic. Par argument de fréquence, une IRM hypophysaire sera réalisée à la recherche d'un adénome puis en seconde intention un scanner (TDM) thoraco-abdomino-pelvien dans le cadre d'une sécrétion paranéoplasique. En cas de pseudo syndrome de Cushing, les différentes imageries reviendront négatives. La poursuite des investigations par des tests dynamiques ciblant l'axe hypothalamo-hypophysaire permettent de compléter les résultats de l'imagerie. Le test au Minirin®, le test au CRH, le test à la Métopirone ou le test de freinage fort aident à faire la distinction entre origine hypophysaire ou paranéoplasique. Dans le cadre d'une suspicion de pseudo Cushing un test couplant une freination à un test au CRH pourra être réalisé. En présence d'un hypercorticisme fonctionnel il n'existera classiquement pas de réponse lors de l'injection du CRH (23). En cas de résultats discordants la réalisation d'un cathétérisme des sinus pétreux est parfois nécessaire.

Il s'agit d'affirmer ou d'infirmer la présence d'un gradient de sécrétion du cortisol au niveau hypophysaire en dosant l'ACTH sécrétée au niveau des veines hypophysaires. En outre, certains auteurs évoquent la possibilité d'une latéralisation de ce gradient pour orienter sur le côté de la lésion(25).

Syndrome de Cushing ACTH indépendants :

L'adénome surrénalien

L'adénome surrénalien représente 90 % des sécrétions ACTH indépendantes (14). L'expression du SC se fait bien souvent à l'âge de 40 à 50 ans et il existe selon les données de la littérature une prédominance d'atteinte chez la femme. La physiopathologie de ces adénomes met en jeu, entre autres, une atteinte de la voie de sécrétion et de prolifération de la cellule corticotrope, la voie de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC)/protéine kinase A (PKA). De nombreuses mutations qui seront détaillées par la suite (voir chapitre dédié Mutations syndromiques) sont à l'origine de l'activation de cette voie. Des mutations au niveau de la voie de signalisation cellulaire Wnt/ β -caténine ont également été décrites (26). Cette voie est impliquée dans le renouvellement ainsi que le maintien du cortex surrénalien chez l'adulte (27).

Le corticosurréalome

Cette tumeur maligne de la surrénale représente 5 à 7 % de l'ensemble des SC (14). Elle est souvent accompagnée d'une sécrétion accrue d'androgènes. L'apparition des signes cliniques est rapide et marquée. Il existe chez ses patients un SC intense associé à des signes de virilisation chez la femme ou de féminisation de manière exceptionnelle chez l'homme (28).

L'hyperplasie micronodulaire des surrénales

Cette pathologie traduit la présence de micronodules (<1cm) au sein de surrénales hyperplasiées. Bien souvent cette pathologie est une manifestation du complexe de Carney. Dans ce cas la présence d'une mutation du gène *PRKARIA* avec perte de fonction codant pour une sous unité régulatrice de la PKA est retrouvée. D'autres mutations de gènes impliqués dans la voie AMPC/PKA comme *PDE11A*, *PDE8B*, *PRKACA* ont été rapportées ainsi que des hyperplasies micronodulaires isolées (14).

La caractéristique biologique principale de ce syndrome ACTH indépendant est la présence d'un ACTH bas due au rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol sécrété sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les tests dynamiques n'ont pas d'intérêt pour la recherche de l'étiologie mis à part dans les hyperplasies micronodulaires où il a été démontré une augmentation paradoxale du cortisol après un test de freinage fort par la dexaméthasone (29).

Dans ce contexte, c'est alors l'imagerie, avec un premier lieu, le TDM abdominal qui orientera vers la cause étiologique.

Autres étiologies du syndrome de Cushing

Le syndrome de résistance aux glucocorticoïdes

Ce syndrome est secondaire à une mutation du gène *NR3C1* codant pour le récepteur aux glucocorticoïdes (30). Du fait de la résistance hypophysaire au cortisol, l'activité de l'axe corticotrope n'est plus contrôlée, ce qui entraîne un hypercorticisme biologique franc avec des concentrations plasmatiques d'ACTH normales ou élevées et qui contraste avec l'absence de signes cliniques d'hypercortisolisme. Très peu de cas ont été à ce jour décrits. Cliniquement, la stimulation surrénalienne chronique par l'ACTH est à l'origine d'une hyperandrogénie par sécrétion excessive de DHEA (31).

I.3.1.2 L'hyperaldostéronisme

L'hyperaldostéronisme primaire est responsable d'une HTA. Les signes cliniques sont aspécifiques et comprennent vertiges, céphalées, acouphènes et phosphènes. Les principales complications à rechercher seront l'accident vasculaire cérébral, l'œdème maculaire, le syndrome coronarien aigu, l'œdème aigu du poumon et la dissection aortique. Les étiologies principales sont les hyperplasies bilatérales des surrénales, les adénomes uni ou bilatéraux sécréteurs d'aldostérone, l'hyperplasie surrénalienne unilatérale et le corticosurréalome. Sur le plan biologique, le diagnostic doit être évoqué lors de la présence d'une aldostérone élevée et d'une rénine basse ainsi qu'un rapport aldostérone/rénine élevé. La présence d'une hypokaliémie peut orienter le diagnostic, l'aldostérone ayant une action sur la réabsorption de sodium par la pompe NaK-ATPase au niveau rénal majorant l'excrétion urinaire de potassium.

L'imagerie de choix reste le scanner abdominal en première intention afin d'analyser l'aspect des surrénales. Le traitement dépend de différents facteurs comme l'étiologie, l'âge, les comorbidités, ou le retentissement de l'hyperaldostéronisme. Il consiste bien souvent en un traitement par surrénalectomie ou un traitement médicamenteux par blocage des récepteurs des minéralocorticoïdes.

I.3.1.3 L'hypersécrétion androgénique

Chez la femme, un excès de testostérone peut se traduire par l'apparition d'un hirsutisme, d'un développement musculaire important, d'une rauçité de la voix, d'une alopecie au niveau des golfes temporaux et d'une hypertrophie clitoridienne. Les étiologies principales à rechercher seront le corticosurrénalome virilisant et l'hyperplasie congénitale des surrénales. Chez l'homme de manière exceptionnelle l'excès d'estradiol peut amener au développement d'une gynécomastie et une répartition des graisses de manière gynoïde. La principale cause évoquer et la tumeur corticosurrénalienne sécrétant de l'estradiol. Le traitement consiste en la chirurgie en cas de tumeur surrénalienne et à l'utilisation de molécules diminuant la biodisponibilité de la testostérone ou bloquant son récepteur dans les hyperplasies congénitales des surrénales chez la femme.

I.3.2 Pathologie de la médulla : le phéochromocytome

La surproduction de catécholamines par une tumeur de la médulla est appelée phéochromocytome. Ces tumeurs sont dans 90% des cas bénignes. Les signes cliniques, variables, regroupent une triade classiquement décrite avec céphalées, sueurs et palpitations (Triade de Ménard) bien qu'elle ne soit pas toujours présente. L'exploration biologique est faite sur le dosage des métabolites de l'adrénaline et de la noradrénaline (les métanéphrines et normétanéphrines) dans le plasma ou les urines et de la chromogranine A, protéine produite par les tissus neuroendocriniens. Au niveau morphologique, le TDM et l'IRM sont utilisés pour la détection initiale de la tumeur. Un complément par imagerie fonctionnelle peut être réalisé. Plusieurs examens sont disponibles dont la scintigraphie à la métaiodobenzylguanidine (MIBG), la tomographie par émission de positons (TEP) utilisant le 3-fluorodéoxyglycane (PET-FDG) ou les nouvelles imageries combinant la TEP et le Gallium.

Le traitement reste la surrénalectomie avec une prise en charge anesthésique rapprochée afin d'éviter une stimulation adrénérgique per-opératoire. L'apparition de phéochromocytomes est le plus souvent sporadique. Les cas familiaux lors de maladies syndromiques ou lors de mutations génétiques isolées représentent 20% des cas ce qui impose de proposer systématiquement une analyse génétique.

II L'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales

La première description d'une HBMS a été réalisée par Kirschner *et al.* en 1964 (32). Il est fait mention d'un patient souffrant d'un syndrome de Cushing avec des modifications esthétiques progressives s'étalant sur neuf années. Le traitement chirurgical retrouvera deux surrénales hyperplasiées avec la présence de nombreux nodules dont le plus gros est mesuré à 3,5 cm. Elle est majoritairement découverte de manière fortuite. Biologiquement, un SC infraclinique est souvent présent. Il a longtemps été admis que le cortisol produit par ces hyperplasies était indépendant de la sécrétion d'ACTH puisque les taux d'ACTH mesurés étaient effondrés. Désormais, la compréhension de la physiopathologie de cette sécrétion de cortisol a évolué et il a été démontré qu'il existait une sécrétion d'ACTH intra surrénalienne qui stimulait, en partie, les nodules à produire du cortisol (33). Nous sommes donc passés d'une dénomination dans la littérature internationale d'AIMAH signifiant *ACTH independant macronodular adrenal hyperplasia* à BMAH pour *Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia*. Nous poursuivons le reste de cet exposé en dénommant les BMAH par HMBS l'acronyme français.

II.1 Epidémiologie

On estime entre 15 et 20% le nombre de syndrome de Cushing d'origine surrénalienne (34). Parmi ceux-ci, les HMBS représentent moins d'1% des étiologies retrouvées, bien derrière les adénomes surrénaliens isolés ou les corticosurrénales (35). L'âge de découverte se situe entre 50 et 60 ans (34) et l'on estime un retard au diagnostic de la maladie de 7 ans. La maladie est principalement sporadique mais des cas familiaux ont été décrits (36). Il existe un sex ratio de 2-3 femmes pour 1 homme atteint dans les formes sporadiques alors que le sex ratio est identique dans les formes familiales (34,37,38).

II.2 Histologie

Les surrénales hyperplasiées sont composées de plusieurs nodules supra centimétriques (**Figure 5**, [39]). Au niveau microscopique, il a été mis en évidence 2 types de cellules dans ces nodules :

- Des cellules riches en lipides appelées spongiocytes.
- Des cellules compactes avec un cytoplasme éosinophile.

En immunohistochimie il existe un marquage proportionnellement identique dans les deux types de cellules pour le cytochrome P450_{scc}, la 11 β -hydroxylase ainsi que la 21-hydroxylase. En revanche il a été démontré que la 3 β -HSD2 est présente majoritairement dans les spongiocytes tandis que c'est la 17 α -hydroxylase dans les cellules compactes (40).

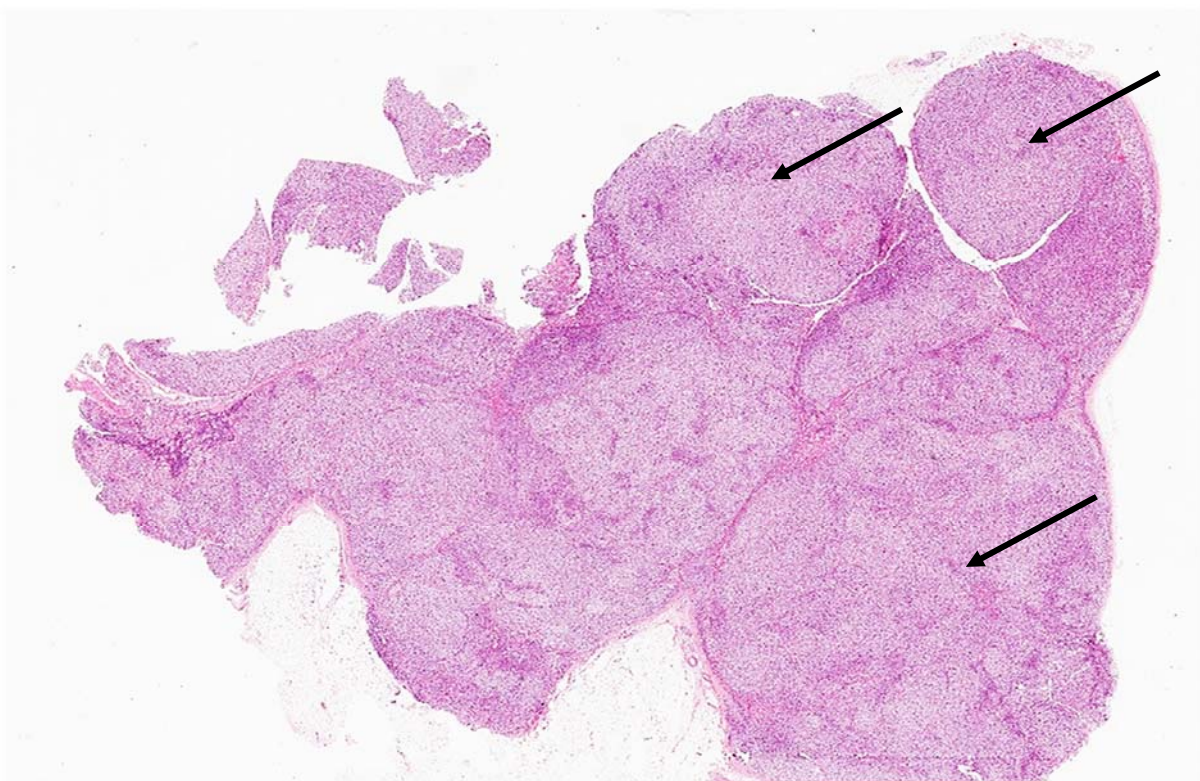


Figure 5 : Coupe histologique d'une hyperplasie macronodulaire des surrénales.

La surrénale présente un aspect bosselé et lobulé en raison de la présence des multiples nodules supra centimétriques. A titre indicatif certains nodules sont indiqués par une flèche. (D'après Mete *et al*, Front Med, 2018)

II.3 Physiopathologie

II.3.1 Voie de signalisation cellulaire de l'AMPc/PKA en condition physiologique

Au niveau de la membrane de la zone fasciculée de la surrénale, l'ACTH hypophysaire va se lier au récepteur de la mélanocortine de type 2 (MC2R). Ce récepteur est un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé à une protéine G. Cette protéine G est faite de 3 sous unités α , β , γ . La sous unité α , après activation de la protéine G va pouvoir se lier au GTP et activer l'adénylate cyclase. A son tour, l'adénylate cyclase (AC), va permettre la production d'AMPc à partir de l'adénosine triphosphate (ATP). L'AMPc va activer la protéine PKA, tétramère composé de 2 sous unités catalytiques et 2 sous unités régulatrices, en favorisant la séparation des différentes sous unités. La libération des sous unités catalytiques va permettre l'activation de facteurs de transcription intranucléaires comme CREB (cAMP Responsive Element) ou CREM (cAMP Responsive Element Modulator) qui auront comme cibles les gènes de la stéroïdogénèse (41). La régulation de cette voie se fait en partie grâce à l'action de phosphodiésterases (PDE) capables de transformer l'AMPc en AMP, empêchant la libération des sous unités catalytiques de PKA (Figure 6A).

II.3.2 Récepteurs illégitimes

Le concept de récepteurs illégitimes surrénaux remonte aux années 1971 par Schorr et Ney (42). En 1982, Hamet *et al.*, décrit un cas de syndrome de Cushing dépendant de la prise alimentaire avec la présence d'un adénome surréalien (43). Il était évoqué la présence d'une élévation du cortisol lors des repas chez une patiente souffrant d'un SC. La première description de récepteurs illégitimes dans les HMBS responsables d'un SC a été décrite en 1992 par Reznik *et al.* et Lacroix *et al.* (44,45). Le groupe de Y. Reznik et coll. a pu démontrer la présence d'une hypersécrétion de cortisol liée à une expression anormale du récepteur au Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP). En effet la patiente étudiée souffrait d'un syndrome de Cushing avec une élévation de son cortisol en post prandial. Le GIP a donc été suspecté en raison de sa sécrétion per prandiale. Chez cette patiente, les taux per et post prandiaux de GIP n'étaient ni modifiés ni élevés. De plus, l'injection de GIP en intraveineux a montré une augmentation de la sécrétion du cortisol.

Il existait donc bien un lien entre le GIP et la sécrétion de cortisol. L'absence d'élévation du GIP au cours du repas associée à l'augmentation de cortisol a permis de proposer le concept de sécrétion due à un récepteur physiologiquement non présent sur la membrane de la surrénale. Par la suite d'autres récepteurs ont été mis en évidence (46–49) et désormais on les classe en 2 catégories :

- Les récepteurs eutopiques : il s'agit de récepteurs présents de manière physiologique dans les cellules corticosurrénales mais surexprimés. Parmi ceux-ci citons les récepteurs de la LH/hCG (50), le récepteur V1 de la vasopressine (AVP) (49) ou de la sérotonine 5-HT₄ (51).
- Les récepteurs ectopiques : il s'agit de récepteurs non présents de manière physiologique dans les cellules corticosurrénales et présents dans les HMBS. Parmi ceux-ci citons, entre autres, les récepteurs du GIP (44), du glucagon (52), les récepteurs β adrénergiques (53) et les récepteurs V2 et V3 de l'AVP (47,54).

Ces récepteurs se situent dans la membrane basale et vont activer la voie de l'AMPC/PKA en se substituant à l'ACTH et son récepteur MC2R (**Figure 6B**). De ce fait, l'expression de cortisol induite, va à son tour inhiber la sécrétion d'ACTH hypophysaire et diminuer la présence de MC2R. En effet, il a été démontré que le MC2R était significativement diminué dans les HBMS (46). La présence de plusieurs récepteurs différents au sein de surrénales d'HMBS a été démontrée (47,55), potentialisant la sécrétion de cortisol. L'origine de ces récepteurs n'est pas actuellement connue. Divers mécanismes multiples sont proposés selon le récepteur impliqué. Ainsi la présence en immunohistochimie d'un marqueur spécifique des cellules de Leydig, le relaxin-like factor (56) appuie l'hypothèse selon laquelle la présence de récepteur à LH/hCG serait due à un défaut de migration des cellules destinées à devenir des cellules gonadiques lors de l'embryogenèse. En effet, au début de l'embryogénèse les futures cellules surrénales et gonadiques sont regroupées au sein du primordium adrénogonadique. Sous l'action de facteurs de transcription comme SF-1 la migration des cellules va permettre l'apparition des ébauches surrénales et gonadiques. La présence en immunohistochimie d'INSL3 (*insulin-like Leydig cell marker 3*), peptide présent au niveau gonadique chez l'Homme au niveau du tissu surrénalien hyperplasié chez les HMBS sous-tend également cette hypothèse (33). Récemment une étude sur les SC liés à la présence du récepteur au GIP (GIPR) a mis en évidence la présence de duplications somatiques au sein des nodules d'HMBS, dans la région chromosomique 19q13.32 contenant le locus du récepteur du GIP (57). Ces duplications étaient juxtaposées à des régions codantes de l'ADN régulatrices fortement exprimées entraînant une surexpression du GIPR. L'expression du GIPR était activée par des éléments de réponse aux glucocorticoïdes

(GRE pour *glucocorticoid response element en anglais*) positionnés dans l'intron précédent le locus du GIPR. La stimulation du GIPR par le GIP conduit ainsi à la production postprandiale de cortisol, qui maintient l'expression du GIPR illégitime formant ainsi une boucle régulatrice positive intracrine et/ou paracrine responsable de l'excès de cortisol. Ces deux mécanismes montrent que l'origine est probablement multiple et que plusieurs événements sans lien peuvent amener à la présence de ces récepteurs.

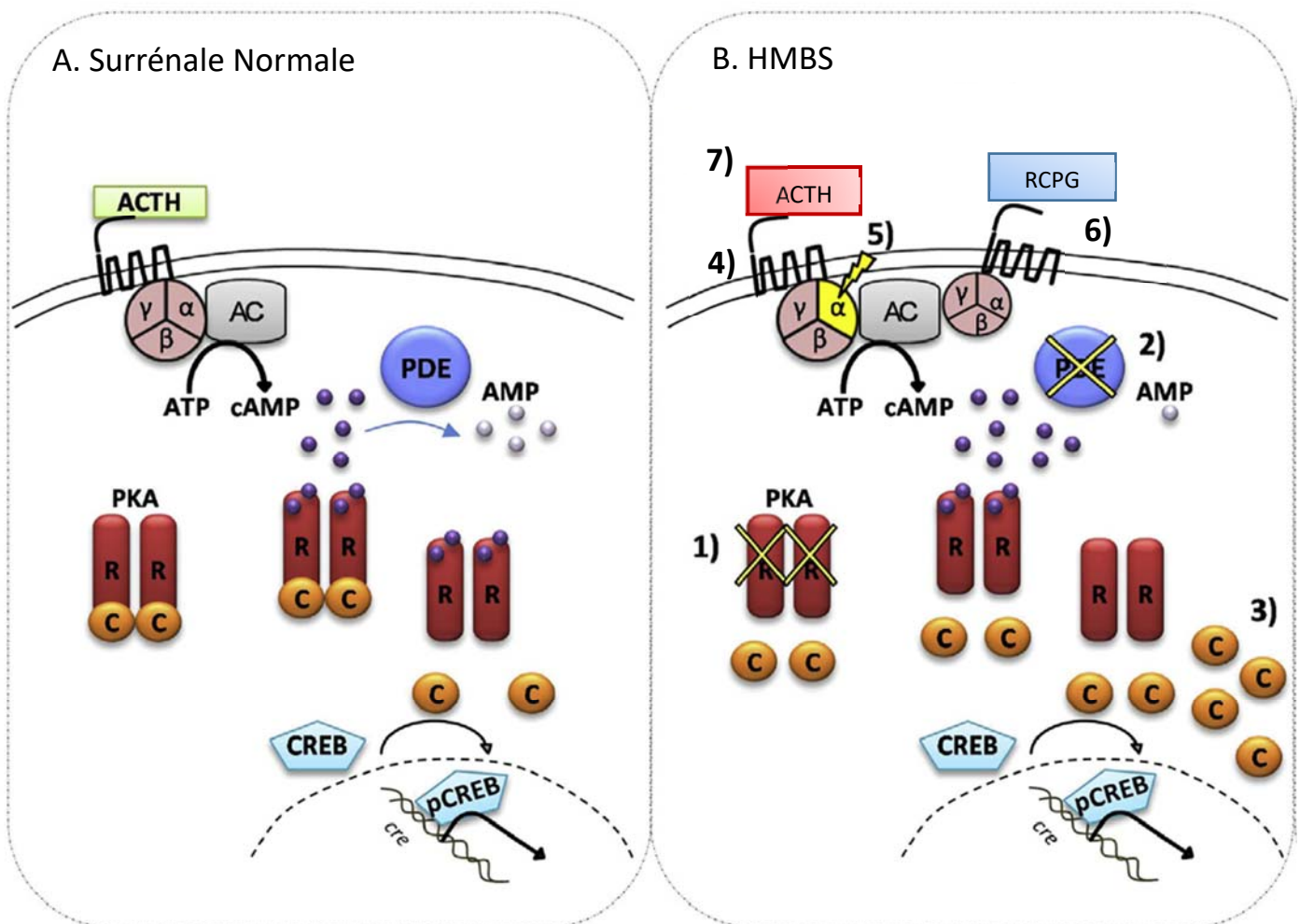


Figure 6. Voie de l'AMPc/PKA en condition physiologique et dans les HMBS

A. Dans la corticosurrénale normale l'ACTH hypophysaire se lie à son récepteur membranaire le MC2R, couplé à une protéine G et qui active l'AC. L'AC permet la production d'AMPc qui va dissocier les sous unités régulatrices (R) et catalytiques (C) de la PKA. Ces dernières vont pouvoir phosphoryler les facteurs intranucléaires CREB et permettre la transcription des gènes de la stéroïdogénèse. Les PDE régulent la voie en inactivant l'AMPc.

B. Dans les HMBS plusieurs mutations permettent une activation de la voie : **1)** Les mutations inactivatrices de PRKAR1A inactivent les sous unités régulatrices. **2)** Les mutations inactivatrices de PDE empêchent la dégradation de l'AMPc. **3)** Les mutations activatrices de la sous unité catalytique de PKA permettent une phosphorylation accrue de CREB. **4)** Les mutations activatrices du MC2R permettent la stimulation la voie de signalisation de manière continue. **5)** Les mutations activatrices du gène GNAS permettent l'activation de la sous unité activatrice de la protéine G. **6)** L'expression de récepteurs illégitimes permet d'initier la voie AMPc/PKA. **7)** La sécrétion paracrine d'ACTH par les cellules au voisinage conduit à une activation de la voie AMPc/PKA.

(Adapté d'après Espiart et Bertherat, *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2015)

II.3.3 Génétique

II.3.3.1 Mutations syndromiques

L'apparition d'hyperplasies des surrénales dans certaines maladies syndromiques n'est pas rare. Parmi ces maladies on peut citer la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) avec sa mutation du gène *MEN1* (58), la mutation du gène *APC* retrouvée dans la polypose colique familiale (59), la mutation du gène *HLRCC* dans le cadre de la léiomyomatose cutanée et utérine (60) ou encore récemment des variants du gène *NR3C1* ont été retrouvés (61). Ce gène est connu dans le syndrome de résistances aux glucocorticoïdes (31).

II.3.3.2 Mutations impactant la voie AMPc/PKA

Plusieurs mutations de la voie d'activation ont été démontrées dans de multiples études. La mutation du gène *PRKACA* codant pour une des sous unités catalytiques de la PKA a été mise en évidence (62). La mutation engendrerait l'impossibilité de former une liaison avec les sous unités régulatrices et empêcherait la régulation de l'activité de PKA (63,64). La mutation du gène *GNAS*, connue dans le syndrome de McCune Albright, donne des SC néonataux qui peuvent se révéler sévères (65,66). Outre les formes néonatales des cas ont été décrits à l'âge adultes lors du suivi de ce syndrome (67). La mutation est à l'origine d'une augmentation de l'AMPc due à l'augmentation de l'activité GTPase de la protéine G. La présence de variants non-sens du gène *PDE11A4* codant pour les PDE ont été retrouvés, empêchant la transformation de l'AMPc en AMP et entraînant une activation continue de la voie AMPc/PKA (68). Des cas exceptionnels de mutation du *MCR2* ont été décrits. La mutation engendrerait une activation prolongée de la voie de signalisation cellulaire avec une augmentation de l'AMPc et de la PKA (69).

II.3.3.3 Mutation *ARMC5*

En 2014, des mutations au sein du gène *Armadillo Repeat Containing 5 (ARMC5)* situé sur le locus 16p11.2, ont été découvertes lors d'analyses de séquençage du génome entier (70). Parmi les patients analysés, 55% étaient porteurs d'une mutation d'*ARMC5*. Depuis les études ont montré que la mutation était retrouvée dans environ 25 % et 30% des cas (61,71,72). Les mutations retrouvées se situent au niveau germinale et somatique. Cet aspect de double mutation s'inscrit dans un modèle de second-hit de Knudson (73). La première mutation du gène va survenir au niveau germinale puis au fil des divisions cellulaires une deuxième mutation somatique va avoir lieu, entraînant une perte d'hétérozygotie et de fonction du gène. Dans l'analyse des tissus surrenaliens d'HMBS il a été montré que pour un patient donné, le tissu hyperplasié contenait une mutation germinale unique et que dans les nodules il existait une mutation somatique différente pour chaque nodule (70). Les différentes mutations somatiques retrouvées semblent être pour la plupart des mutations du cadre de lecture et/ou non sens (71). Les rares mutations faux sens retrouvées, restent dures à caractériser sur le plan pathogène du fait de l'absence de rôle bien défini de la protéine codée par le gène *ARMC5* (74). Des premières études montrent que le gène *ARMC5* pourrait être un gène suppresseur de tumeur. En effet l'inactivation du gène sauvage dans des cellules carcinomateuses H295R entraîne une diminution de leur apoptose et de leur lyse cellulaire. De plus il a été démontré que des souris invalidées pour le gène *ARMC5* souffraient de mort embryonnaire prématurée associée à un défaut de prolifération des lymphocytes (75,76). D'autres études ont montré que lors de l'inactivation du gène par de petits ARN interférents (ou siRNA pour small interfering RNA en anglais) il existait une diminution des ARN messagers du MC2R, de SF-1, ainsi que de différentes enzymes de la stéroïdogénèse et de la production de cortisol in vivo (70). Ces résultats laissent penser qu'il existerait un lien en la voie AMPc/PKA et *ARMC5*. Cliniquement il apparaît que les porteurs de mutations ont un SC plus marqué (71). Le poids, la taille des surrénales et le nombre de nodules sont également augmentés. On peut en déduire que malgré une diminution de la capacité sécrétoire de chaque cellule, la production globale de cortisol est augmentée en raison de la majoration de la masse globale surrenalienne. La présence de récepteurs illégitimes semble établie dans une grande majorité des cas. Les récepteurs les plus retrouvés sont ceux stimulés par l'orthostatisme ou de la 5-HT4 (70,72).

Néanmoins aucun lien entre la présence de récepteurs et la mutation n'a été établi à ce jour. Certains récepteurs comme le GIP ne sont pas retrouvés en cas de mutation *ARMC5* alors que fréquemment retrouvé en général dans les HMBS (71).

Enfin la présence accrue de méningiomes en cas de mutations d'*ARMC5* a été mise en évidence. La fréquence rapportée du méningiome était de 43% chez les patients concernés contre 0,9% dans la population générale (77).

II.3.4 Sécrétion paracrine d'ACTH

La présence d'une communication paracrine entre les différents types histologiques de cellules surrenaliennes est connue depuis plusieurs années. Ainsi, des études ont mis en évidence la production d'ACTH par les cellules chromaffines chez l'Homme (78,79). Au sein des cellules des patients atteints d'HMBS, cette faculté des cellules chromaffines a été retrouvée mais il a également été retrouvé au niveau de la corticosurrénale, la présence de cellules exprimant l'ACTH (56,79,80). Plus précisément, au niveau du tissu hyperplasié, cette population de cellules est regroupée en clusters et exprime entre autres des ARM messagers (ARNm) de la proopiomélanocortine (POMC), le précurseur de l'ACTH, ainsi que la proconvertase 1 qui permet la conversion de POMC en ACTH. D'autre part il apparait que ces cellules possèdent des marqueurs de la stéroïdogénèse puisque la présence de SF1 ou la 17 hydroxyproxylase a été démontrée (33). Dans les HMBS il est démontré que le MC2R est moins exprimé (46). Or au sein des cellules exprimant l'ACTH et à leur proximité, ce récepteur apparait être présent et non sous exprimé (33). Le taux d'ARNm du MC2R est, par ailleurs positivement corrélé à celui de la POMC. *In vivo*, lors d'études de périfusion, il a été démontré que la sécrétion d'ACTH était pulsatile. La présence d'ACTH a même pu être confirmée lors d'études *in vivo* au cours de cathétérismes de veines surrenaliennes. Cet ACTH produit de manière locale pourrait donc stimuler la sécrétion de cortisol par les surrenales hyperplasiées via le MC2R local. Cette hypothèse s'appuie sur le fait que les taux de cortisol retrouvés chez les patients HMBS sont corrélés au taux d'ARNm de la POMC et à la présence d'ACTH en immunohistochimie sur les tissus de surrenales hyperplasiées analysés. Cette production d'ACTH ne semble pas être sensible au rétrocontrôle hypophysaire. En effet lorsque les cellules sont soumises à un antagoniste de l'ACTH comme la CRH, la mifépristone ou la dexaméthasone, la sécrétion d'ACTH n'est pas diminuée (33). En outre, l'ajout de certains ligands de récepteurs illégitimes comme le GIP, la sérotonine ou la LH/hCG augmentent l'amplitude des pulses d'ACTH sans augmenter leur fréquence suggérant que ces récepteurs sont capables de stimuler la sécrétion de cortisol via la production locale d'ACTH locale et contribuer à l'hypercorticisme chronique (33).

Ces découvertes ont permis de montrer qu'il existait une indépendance de la production de cortisol envers l'ACTH d'origine hypophysaire mais que celui-ci reste sensible à l'ACTH dont la production est surrénalienne.

II.3.5 Synthèse de la physiopathologie dans les HMBS

Il apparait clairement que la physiopathologie actuelle de la formation de l'HMBS reste incomplète. Un premier modèle, partiel, peut être néanmoins établi. La présence de la mutation germinale *ARMC5* crée un tissu qui va s'hyperplasier mais aussi diminuer l'expression des enzymes de la stéroïdogénèse. A ce stade la production du cortisol est diminuée mais n'est pas abolie. La masse surrénalienne augmente jusqu'à compenser la diminution de cortisol induite par la mutation germinale. La seconde mutation, somatique, quant à elle, permet le développement de nodules intra surrénaliens qui vont permettre à la surrénale d'échapper au rétrocontrôle négatif de l'axe hypothalamo-hypophysaire en réponse à la sécrétion de cortisol émise par la surrénale hyperplasiée. Les mécanismes d'échappement sont possibles grâce à la présence des récepteurs illégitimes et à la sécrétion paracrine d'ACTH permettant l'activation de la voie AMPc/PKA et donc la sécrétion de cortisol. Les mutations des enzymes participant à cette voie amplifient cette sécrétion. Bien évidemment ce modèle n'est que fragmentaire et toutes les surrénales n'ont pas l'ensemble des éléments décrits ci-dessus. Il existe un nombre de surrénales où la mutation et les récepteurs illégitimes ne sont pas retrouvés malgré la présence d'hyperplasie. L'absence de mutation retrouvée pourrait s'expliquer en partie du fait que les analyses génétiques actuelles ne recherchent qu'une seule isoforme de *ARMC5*.

En réalité, 5 isoformes de la protéine sont connues (au sein de la base de données Ensembl Release 97). Seule l'isoforme *ARMC5-201* (NM : 001105247) a été étudiée pour les recherches génétiques car elle est présente de manière ubiquitaire dans l'ensemble des tissus humains. Des études ont montré que les organes comme la surrénale ou l'hypophyse possédaient les 5 isoformes. Ainsi l'isoforme *ARMC5-001* (NM_001288767) possède 2 exons supplémentaires en partie 5'. Il se peut dès lors que certaines mutations ne soient pas encore détectées par les formes actuelles de dépistage génétique car présentes sur d'autres isoformes.

De plus il n'existe toujours pas de lien entre les mutations génétiques syndromiques (MEN, APC, ...) et la présence des mutations *ARMC5*. Il se pourrait qu'il existe plusieurs génotypes/phénotypes menant à ces HMBS. Actuellement, d'autres voies d'étude de cette

physiopathologie sont en cours d'exploration. L'étude des MiRNA (ou MicroRNA) qui agissent comme des puissants régulateurs post-transcriptionnels de l'expression des gènes dans des conditions physiologiques et pathologiques en liant à des régions spécifiques de l'ARNm, favorisant ainsi la dégradation de l'ARNm et/ou l'inhibition de la traduction des protéines (81). Plusieurs miARN présentaient une expression altérée (faible ou élevée) dans les nodules surrenaliens hyperplasiques des patients atteints d'HMBS (82). L'HMBS serait donc le résultat de mutations diverses impliquant chaque étape de fonctionnement de la surrénale.

II.4 Clinique

La majeure partie des HMBS étant découverte de manière fortuite il n'est pas rare que la maladie reste asymptomatique. Lorsque la maladie a une traduction clinique, elle se traduit principalement par un SC. En cas de Cushing infraclinique, des complications liées à l'hypercorticisme chronique comme l'hypertension artérielle, l'apparition d'un diabète ou une ostéoporose précoce peuvent être présentes (34,83).

II.5 Biologie

II.5.1 Hormonologie standard

Les résultats biologiques sont en rapport avec le développement de l'hyperplasie surrenalienne et des nodules (34). La présentation la plus fréquente est celle d'un SC infraclinique. Au fur et à mesure que la maladie progresse et que le syndrome de Cushing s'installe, la sécrétion cortisolique tend à augmenter et la cyclicité de la sécrétion de cortisol à disparaître.

Les taux d'ACTH plasmatique peuvent être soit normaux ou soit effondrés. En cas de sécrétion importante de cortisol ils peuvent être non adaptés.

II.5.2 Recherche des récepteurs illégitimes

Il existe plusieurs tests permettant de mettre en évidence la présence de récepteurs illégitimes. On admet que l'augmentation de plus de 25-50% du cortisol lors du test est une réponse partielle et une augmentation > 50% est une réponse franche (50,84).

Récepteur du GIP

On mesure le cortisol et l'ACTH aux temps 0 min (T0), 30 min (T30), 60 min (T60) et 120 min (T120) après l'ingestion d'un repas standard. En cas de réponse franche ou partielle des tests complémentaires peuvent être pratiqués (**Figure 7**).

Récepteur de la vasopressine, de l'angiotensine et β -adrénergique

On mesure le cortisol et l'ACTH à 60 min avant le test (T-60) et T0 en position allongée. On dose ensuite pendant 2h de déambulation le cortisol, l'ACTH, la rénine et l'aldostérone aux temps T30, T60, T120. En cas de réponse franche ou partielle des tests complémentaires ciblant chaque type de récepteurs peuvent être pratiqués (**Figure 7**).

Récepteur de la glypressine

On mesure le cortisol et l'ACTH aux temps T-30 et T0 en position allongée. On injecte ensuite 0,5 mg de Glypressine en IVL et on dose le cortisol, l'ACTH, aux temps T30, T60, T120 et 180 minutes après l'injection.

Récepteur de la 5-HTA

On mesure le cortisol et l'ACTH aux temps T-30 et T0 en position allongée. On injecte ensuite 10 mg de Pimpéran en IVL et on dose le cortisol, l'ACTH et la prolactine aux temps T15, T30, T60, T120, T180.

Récepteurs de la GnRH

On mesure le cortisol et l'ACTH aux temps T-30 et T0 en position allongée. On injecte ensuite 100 μ g de GnRH en IVL et on dose le cortisol, l'ACTH, la FSH et la LH aux temps T15, T30, T60, T90, T120. En cas de réponse franche ou partielle des tests complémentaires ciblant chaque type de récepteurs peuvent être pratiqués (**Figure 7**).

Récepteurs du glucagon

On mesure le cortisol et l'ACTH aux temps T-30 et T0 en position allongée. On injecte ensuite 1 mg de Glucagon en IM et on dose le cortisol, l'ACTH, la glycémie et l'insulinémie aux temps T30, T60, T120, T180.

Récepteurs de la GHRH

On mesure le cortisol et l'ACTH aux temps T-60 et T0 en position allongée. On injecte ensuite 100 µg d'Octréotide en SC et on dose le cortisol, l'ACTH aux temps T60, T120, T180 et à 240 min après l'injection.

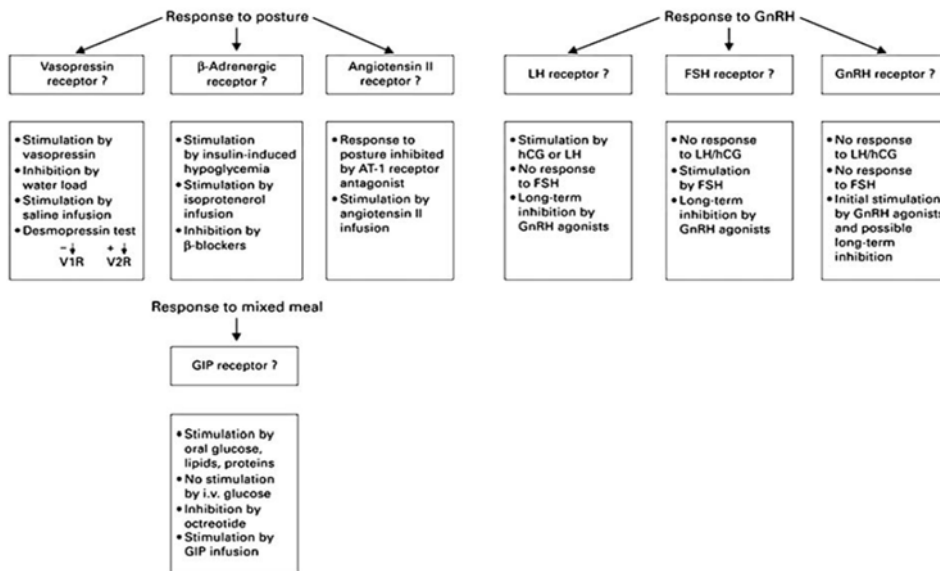


Figure 7 : Tests réalisés en seconde intention en cas de réponse positive lors de la recherche de récepteurs illégitimes sensibles à l'orthostatisme (récepteurs β-adrénergiques, à la vasopressine et à l'angiotensine), à la GnRH (récepteurs à la LH, FSH ou GnRH) ou à la prise alimentaire (récepteur du GIP). (D'après Lacroix *et al.*, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009)

II.6 Imageries morphologique et fonctionnelle

Le TDM retrouve des surrénales de taille augmentée avec la présence d'un ou plusieurs nodules pouvant déformer la surrénale normale (**Figure 8**). La taille des nodules peut varier de 1 cm à plus de 5 cm. Parfois, on ne peut distinguer uniquement qu'un élargissement de la surrénale sans mettre en évidence des macronodules. La présence d'asymétrie nodulaire est parfois décrite (34). La densité spontanée est en faveur de la bénignité (< 10 unités Hounsfield). En IRM selon les séquences les nodules apparaissent en séquence T1, en iso signal par rapport aux muscles et en hyposignal par rapport au foie. En séquence T2, en hypersignal par rapport au foie et à la rate. Il existe une chute de signal après injection exprimant la présence d'une quantité importante de lipides au sein des nodules. La scintigraphie au noriodocholestérol retrouve une fixation bilatérale des surrénales après freination par dexaméthasone.

En cas d'asymétrie des surrénales, la surrénale la plus importante est celle qui fixe le traceur tandis que la surrénale controlatérale est éteinte (34).

Des études au TEP-FDG montrent une hyperfixation intense du traceur comme dans les néoplasies malignes, rendant dans ce contexte l'examen peu discriminant (85). Ces études ont toutefois été réalisées sur un nombre de sujets limités et nécessitent des explorations complémentaires afin de pouvoir interpréter au mieux les résultats.



Figure 8 : Scanner abdominal non injecté d'une HMBS

Les surrénales sont indiquées par une flèche. Elles sont supracentimétriques et la présence de plusieurs nodules au sein d'une surrénale est visible. (D'après Bourdeau *et al*, EJE, 2018)

II.7 Traitement

La question d'un traitement chez les patients atteints d'HMBS repose tout d'abord sur l'expression clinique ou infraclinique de la maladie. Il n'y a pas à l'heure actuelle d'attitude consensuelle pour la prise en charge de cette pathologie et les pratiques sont dépendantes des centres investigateurs. Classiquement en cas d'hypercorticisme avéré et important, une surrénalectomie bilatérale était réalisée. La présence d'un SC infraclinique associé à des comorbidités telles que la présence d'une HTA, d'un diabète ou d'une ostéoporose peut également être une indication à un traitement chirurgical (83).

Du fait des comorbidités non négligeables de l'insuffisance surrénalienne post opératoire (86), la surrénalectomie unilatérale est désormais choisie préférentiellement en cas de SC peu important, lors d'une asymétrie des surrénales ou chez le sujet âgé (87,88). En cas de récurrence, une surrénalectomie contralatérale est proposée. En cas de contre-indication ou en complément du traitement chirurgical, un traitement médicamenteux par inhibiteur de la stéroïdogénèse peut être débuté (89). Peu d'études ont comparé les différentes molécules disponibles entre elles. La présence de récepteurs illégitimes a permis le développement de traitements spécifiques afin de surseoir à la chirurgie. Néanmoins l'efficacité des traitements est variable en fonction des récepteurs présents (53). En cas d'absence de SC franc ou infraclinique, l'attitude thérapeutique consiste à surveiller de manière rapprochée l'imagerie, et le bilan hormonal.

III Autres causes d'hyperplasie des surrénales

L'hyperplasie congénitale des surrénales

L'hyperplasie congénitale des surrénales résulte d'un déficit enzymatique au niveau des voies de synthèse des différentes hormones de la stéroïdogénèse. La plus fréquemment retrouvée est l'hyperplasie due à un déficit en 21-hydroxylase. Il existe néanmoins dans la littérature des cas de déficits en 11 β -hydroxylase, 3 β -HSD2 et 17 α -hydroxylase (90). L'hyperplasie due à un déficit en 21-hydroxylase est autosomique récessive et sa fréquence est estimée à 1/15000 dans sa forme classique et 1/1000 dans sa forme non classique. La maladie est caractérisée par l'incapacité partielle ou totale à produire certains stéroïdes, notamment l'aldostérone et le cortisol. De plus, l'absence de rétrocontrôle négatif par le cortisol au niveau hypothalamo-hypophysaire conduit à une augmentation de la sécrétion de CRH et d'ACTH (91) entraînant une hyperstimulation des surrénales et de leur croissance. L'absence de production de cortisol et d'aldostérone est responsable d'insuffisance surrénalienne et d'une perte de sel. L'accumulation des précurseurs en amont du déficit enzymatique produit une activation des autres voies de la stéroïdogénèse notamment celle des androgènes. Dans les formes sévères, il existe donc à la naissance un syndrome de virilisation chez la petite fille avec une ambiguïté sexuelle. On parle de formes complètes et de formes non complètes. Biologiquement, un taux élevé de 17OHP (> 10 ng/mL) oriente vers le diagnostic de bloc en 21. La stimulation de la 17OHP après injection de 250 μ g de Synacthène permettra de confirmer cette hypothèse. Ainsi on admet qu'après l'injection de Synacthène si le taux de 17OHP est inférieur à 10 ng/mL, le diagnostic d'hyperplasies congénitale des surrénales est exclu (92). La présence d'une réponse importante et dite « explosive » à ce test est quasi pathognomonique de cette maladie. En effet en pratique clinique et dans la littérature la mesure de la 17OHP après test au Synacthène n'est utilisée que pour faire un diagnostic présomptif d'hyperplasie congénitale des surrénales. De manière secondaire, l'ACTH sera augmentée en réponse à l'absence de production de cortisol. L'imagerie surrénalienne va retrouver deux surrénales hyperplasiques avec des caractéristiques de bénignité. C'est enfin l'analyse génétique qui pose le diagnostic. Lors de la présence d'un déficit en 21-hydroxylase, les mutations associées se situent au niveau du gène *CYP21A2*, situé sur le bras court du chromosome 6 (**Figure 9**).

Des cas d'hétérozygotie composite sont aussi rapportés (92). Ces mutations peuvent induire des phénotypes de la maladie de forme classique (forme congénitale sévère avec perte de sel ou forme congénitale avec virilisation pure) ou non classique (formes symptomatique à révélation tardive ou asymptomatique découverte lors d'un dépistage familial).

Le traitement consiste dans les formes sévères à l'instauration d'une supplémentation en hydrocortisone ainsi qu'en fludrocortisone. En cas d'hypervirilisation un traitement complémentaire par oestroprogestatif peut être ajouté et on préférera la dexaméthasone à l'hydrocortisone pour son action freinatrice sur la sécrétion d'ACTH afin de diminuer la conversion de la 17OHP en androgènes. En France on dépiste depuis 1996 les enfants au 3^{ème} jour de vie grâce au Test de Guthrie qui dose la 17OHP.

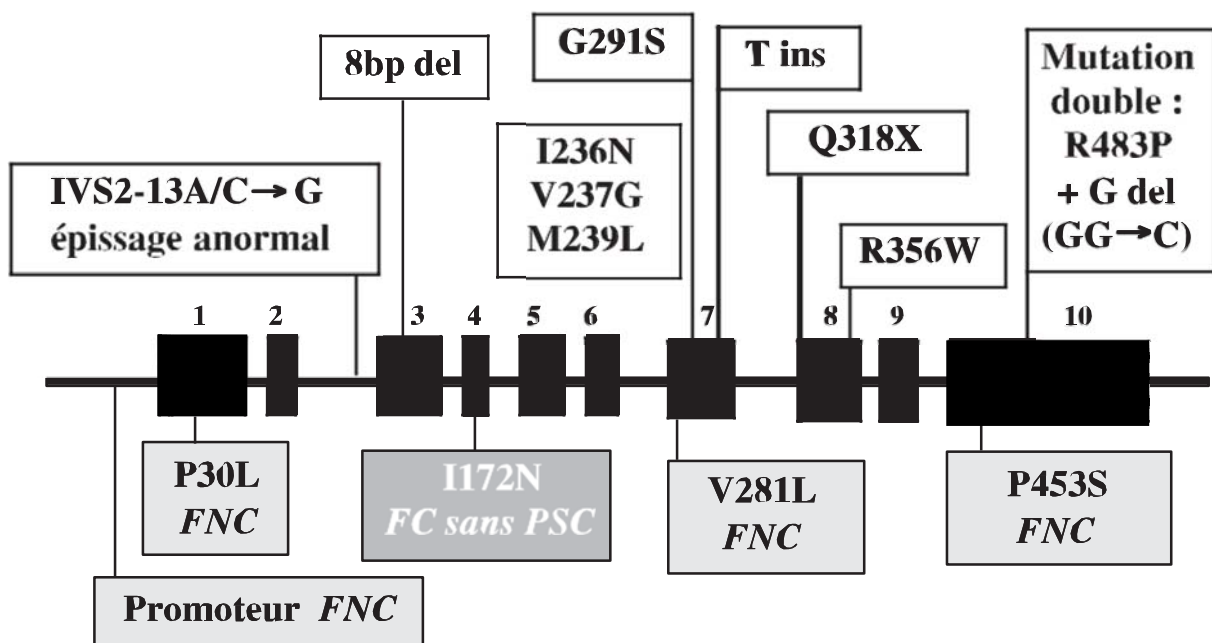


Figure 9. Mutations ponctuelles du gène *CYP21A2*

Ces mutations sont responsables d'un déficit en 21-hydroxylase. Le gène est formé par 10 exons (rectangles noirs) et 9 introns. Chacune des mutations est positionnée sur le gène et décrite dans un rectangle : les numéros correspondent au codon qui est le siège de la mutation, les acides aminés sont représentés par une lettre ; la forme clinique indiquée correspond soit à une forme non classique (FNC) ou une forme classique sans perte de sel (FC sans PSC). Toutes les délétions qui s'accompagnent d'un arrêt prématuré de lecture soit par délétions de base soit par l'apparition d'un codon de terminaison (stop) sont associées à une forme classique avec perte de sel. (D'après Morel *et al*, Ann. Endocrinol., 2003)

Hyperplasie micronodulaire des surrénales

L'hyperplasie micronodulaire des surrénales représente pour moins de 1% des syndromes de Cushing d'origine surrénalienne (14). Elle est bien souvent une des manifestations endocriniennes du complexe de Carney dans lequel, il existe une mutation du gène *PRKARIA* qui code pour une sous unité régulatrice de la PKA. D'autres mutations plus rares touchant les phosphodiesterases ont aussi été décrites (93). Il peut exister un syndrome de Cushing le plus souvent infraclinique. Une des caractéristiques biologiques de cette hyperplasie est la présence d'une élévation paradoxale du cortisol après test de freinage fort à la dexaméthasone (29). La présence de micronodules (<1cm) au TDM confirme le diagnostic.

Hyperaldostéronisme primaire

L'hyperaldostéronisme primaire a déjà été traité précédemment (voir chapitre sur l'hyperaldostéronisme p38). Une hyperplasie bilatérale des surrénales est retrouvée dans 60 à 70% des cas (94). On parle d'hyperaldostéronisme idiopathique. Des formes familiales avec présence d'une hyperplasie bilatérale des surrénales sont décrites. Parmi elles, la forme familiale I où il existe la présence d'un gène *hybride CYP11B1/CYP11B2* et la forme familiale III où il existe une mutation du gène *KCNJ5* (codant le canal potassique GIRK4 situé dans la membrane plasmique). Ces cas représentent moins de 5% des hyperaldostéronismes primaires.

Tuberculose surrénalienne

La localisation surrénalienne isolée de la tuberculose représente moins de 2% des incidentalomes surrénaliens (95). C'est la cause infectieuse la plus fréquente des insuffisances surrénaliennes. La localisation surrénalienne peut représenter jusqu'à 6% des formes actives (96). Elle est le plus souvent secondaire à une tuberculose génito-urinaire non ou mal traitée, ou plus rarement primitive due à une réactivation de la maladie. Le tableau clinique est bien souvent celui d'une insuffisance surrénalienne d'apparition lente et progressive. A l'imagerie lors de l'injection de produit de contraste on peut visualiser une zone de nécrose centrale. A un stade avancé une atrophie et des calcifications sont fréquentes (97). En l'absence d'atteinte extra surrénalienne, le diagnostic de certitude se fera lors de réalisation de biopsies écho ou scanno-guidées après avoir éliminé les autres diagnostics différentiels. L'étude histologique retrouvera un granulome gigantocellulaire avec nécrose caséuse.

Phéochromocytomes bilatéraux

Le phéochromocytome a déjà été décrit précédemment (voir chapitre sur le phéochromocytome p39). On estime que chez 80 % des patients présentant une atteinte bilatérale, une affection génétique sous-jacente est diagnostiquée (98). Les atteintes génétiques les plus fréquemment retrouvées sont celles de la Néoplasie endocrinienne de type 2, le syndrome de Von Hippel Lindau, la neurofibromatose de type 1 ou certaines phacomatoses familiales avec mutations des gènes des sous-unités de la succinate déshydrogénase.

Atteintes néoplasiques primaires ou secondaires

Plusieurs types de cancers sont capables de donner des localisations surrenaliennes secondaires. Parmi eux, les cancers pulmonaires, rénaux, du colon ou du sein sont les plus pourvoyeurs de métastases surrenaliennes (99). La présence de métastases bilatérales est rare. Une méta-analyse récente a montré une taille moyenne de ces localisations surrenaliennes de 5,5 cm, ainsi qu'une prévalence de 3 à 8% d'insuffisance surrenalienne (100). On ne réalise que rarement une biopsie afin d'obtenir un diagnostic anatomopathologique. Le risque de dissémination tumorale étant important, le contexte clinique ainsi que les imageries statiques et dynamiques réalisées orientent vers un diagnostic de localisation secondaire. La description de corticosurrenalomes bilatéraux se résume à des cas exceptionnels dans la littérature (101)

Angiomyolipomes bilatéraux

Les myélolipomes sont des tumeurs bénignes rares composées d'éléments myéloïdes, érythroïdes et riches en lipides. Leur fréquence est estimée à dans 0,2 à 0,4% parmi les patients ayant des incidentalomes bilatéraux surrenaliens. L'aspect morphologique est basé sur la teneur en graisse de la lésion. Ils apparaissent hyperéchogènes à l'échographie, hypodenses au TDM et en hypersignal en phase T1 à l'IRM (102). La taille des lésions est souvent supérieure à 5 cm. Moins de 40 cas bilatéraux ont été décrits dans la littérature (103). Principalement non sécrétants, il peut arriver qu'il existe un SC lors de la découverte de ces myélolipomes.

Nécrose hémorragique bilatérale des surrénales

La nécrose hémorragique bilatérale des surrénales est une étiologie rare de l'insuffisance surrénalienne aiguë (0,14 à 1,8 % des séries d'autopsies). Il existe des facteurs favorisant comme : le stress, une pathologie sous-jacente (tumeur surrénalienne, sepsis), le temps postopératoire (en particulier après des chirurgies cardiovasculaire ou orthopédique) (104) ou la présence d'un syndrome des anticorps anti phospholipides (105). Le tableau clinique est celui d'une insuffisance surrénalienne clinique et biologique avec une imagerie abdominale typique avec présence d'une hémorragie au sein des surrénales. La physiopathologie supposée est un infarctus hémorragique bilatéral consécutif à une thrombose veineuse induite par l'état d'hypercoagulabilité (106).

Lymphomes

Les lymphomes sont des causes rares d'hyperplasie surrénalienne. Ces hyperplasies n'apparaissent qu'à un stade développé de la maladie. Une étude récente a montré que lorsqu'il existait une localisation surrénalienne du lymphome, dans 71% des cas cette atteinte était bilatérale (107).

IV Objectifs de l'étude

Les principales anomalies hormonales connues dans les HMBS concernent principalement des anomalies de la sécrétion du cortisol pouvant être le reflet d'une stéroïdogénèse imparfaite. Lors de l'évaluation de certains malades en milieu hospitalier, des résultats préliminaires ont montré qu'il existait des augmentations d'autres stéroïdes surrénaliens et particulièrement la 17 OH progestérone.

Le but de ce travail était donc :

- D'analyser dans une série significative de patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales la prévalence des anomalies de la 17 OH progestérone
- D'essayer de caractériser les déterminants (morphologiques ou génétiques) qui pourraient induire ces anomalies.

I Caractéristiques de l'étude

Cette étude multicentrique a été réalisée dans les services d'Endocrinologie adulte des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) de Rouen et de Bicêtre. L'étude a été réalisée de manière rétrospective sur une période de janvier 2008 à aout 2019.

II Populations

II.1 Sujets contrôles

Concernant les femmes, les données sont issues du protocole EVA-26, réalisé au CHU de Bicêtre. Ce protocole avait pour but d'évaluer le cortisol ainsi que l'aldostérone lors de la réalisation d'hypoglycémie insulinique ou de tests au Synacthène et de les comparer aux résultats obtenus chez des patientes atteintes de formes non classiques de bloc en 21 hydroxylase (108). Concernant les hommes, les données sont issues de tests réalisés lors d'une venue en hôpital de jour au CHU de Bicêtre.

Etaient inclus :

- Des volontaires âgés de plus de 18 ans
- Les critères de sélection étaient les suivants :
 - L'absence d'antécédent personnel médical ou chirurgical surrénalien ou hypophysaire.
 - L'absence de prise de traitement interférent avec les différents stéroïdes surrénaliens.
 - Un examen clinique n'évoquant pas une pathologie hypophysaire ou surrénalienne.

II.2 Patients HMBS

Était inclus :

- Tout patient de plus de 18ans, suivi au CHU de Bicêtre ou de Rouen.
- Diagnostiqué comme ayant une HMBS. Les arguments en faveur du diagnostic comportaient :
 - Une imagerie en faveur d'une HMBS.
 - Associée ou non à un phénotype de syndrome de Cushing.
 - Associée ou non à des résultats hormonaux en faveur d'une sécrétion même à minima de cortisol.
- Ayant eu un test au Synacthène sur la 17OHP, effectué lors de la première hospitalisation ou au cours de son suivi.

N'étaient pas retenus :

- Les patients mineurs.
- Les patients ne présentant pas une imagerie compatible avec une HMBS.
- Les patients présentant après analyse anatomopathologique des pièces opératoires, un autre diagnostic que celui d'HMBS.
- Les patients pour qui l'analyse génétique a révélé une mutation homozygote pour le gène *CYP21A2*.

III Déroulement de l'étude

Du 1^{er} mars au 31 aout 2019, les patients ont été recrutés après étude des dossiers clinico-biologiques par l'étudiant dans les services d'Endocrinologie adulte des CHU du Kremlin Bicêtre et de Rouen.

Les paramètres suivants ont été recueillis :

Données épidémiologiques :

- Sexe
- Age auquel l'HMBS a été découverte
- Index de masse corporel (IMC)

Données cliniques :

- Symptomatologie présentée par le patient lors de la découverte et tout au long de son suivi

Données biologiques :

- Test au Synacthène initial et en post opératoire si une chirurgie avait été réalisée
- Bilan hormonal initial et en post opératoire si une chirurgie avait été réalisée
- Recherche de récepteurs illégitimes
- Données morphologiques :
- Diamètre des surrénales à la découverte au TDM
- Résultats des scintigraphies au noriodocholestérol

Données génétiques :

- Recherche de mutations pour le gène *ARMC5*
- Recherche de mutation pour le gène *CYP21A2*

Une comparaison des paramètres clinico-biologiques et morphologiques a ensuite été réalisée entre les patients présentant une HMBS et les volontaires sains ainsi que les patients porteurs d'une mutation hétérozygotes pour le gène *CYP21A2*. Une étude a ensuite été réalisée chez les patients ayant une HMBS selon leur bilan.

IV Analyses hormonales (Tableau 4, Annexe)

IV.1 La 17 OHP

Au sein de l'hôpital de Bicêtre, la mesure de la 17OHP est faite par radioimmunométrie (*Cisbio, MP Biomedicals*). La sensibilité était de 0,01 ng/mL. Les coefficients de variation intra et inter-tests étaient respectivement de 7,8 % et 12 % pour des concentrations respectives de 0,9 et 1 ng/mL.

Au sein de l'hôpital de Rouen, la mesure de la 17OHP est faite par radioimmunométrie (Neo 17-OHP LIA Kit, Beckman Coulter). La sensibilité était de 1.94 ng/mL. Les coefficients de variation intra et inter-tests étaient respectivement de 3% pour une concentration de 3 ng/mL.

IV.2 Le test au Synacthène

Au sein des hôpitaux de Bicêtre et de Rouen, une injection intraveineuse de 250 µg de Synacthène® (Tétracosactide) était réalisée après pose d'un cathéter sur une voie veineuse périphérique. Les dosages de cortisol ou de 17OHP étaient effectués au temps T0, T30 et T60 min.

IV.3 Le CLU

Au sein de l'hôpital de Bicêtre, avant 2011, le dosage du CLU sur les urines de 24h se fait par radioimmunoessai (*Orion Diagnostica, Spectria, Espoo, Finland*). La sensibilité était de 2 µg/L (5.5nmol/L). Les coefficients de variation intra et inter-tests étaient respectivement de 4,5 % et 5,5 % pour une concentration de 22 µg/L (62 nmol/L). Après 2011, le dosage se fait par immunochimioluminescence (*Immulite® 2000 XPi, Siemens*). La sensibilité était de 5 µg/L (13,8 nmol/L). Les coefficients de variation intra et inter-tests étaient respectivement de 8,1 % et 10,1 % pour une concentration de 39 µg/L (107,9 nmol/L).

Au sein de l'hôpital de Rouen, le dosage du CLU sur les urines de 24h se fait par immunochimioluminescence (*Liaison® XL-Diasorin*). La sensibilité était de 1,6 µg/L (4,4 nmol/L). Les coefficients de variation intra et inter-tests étaient respectivement de 2,1 % et 10,6 % pour des concentrations respectives de 84 et 52,5 µg/L (232 et 145 nmol/L).

IV.4 Le cortisol

Au sein de l'hôpital de Bicêtre le dosage de cortisol est effectué par électrochimiluminescence (*Immulite® 2000 Cortisol, Siemens*). La sensibilité était de 2 ng/mL (5,5nmol/L). Les coefficients de variation intra et inter-tests étaient respectivement de 7,4 % et 7,5 % pour des concentrations respectives de 33,5 et 195,8 ng/mL (92,4 et 540,1 nmol/L).

Au sein de l'hôpital de Rouen le dosage de cortisol est effectué par électrochimiluminescence (*RocheElecsys™ Cortisol II*). La sensibilité était de 0,56 ng/mL (1,5nmol/L). Les coefficients de variation intra et inter-tests étaient respectivement de 2,4 % et 3,4 % pour des concentrations respectives de 108 et 246,5 ng/mL (300 et 680 nmol/L).

IV.5 L'ACTH

Au sein de l'hôpital de Bicêtre le dosage de l'ACTH est effectué par électrochimiluminescence (*Immulite® 2000 ACTH, Siemens*). La sensibilité était de 5 pg/mL. Les coefficients de variation intra et inter-tests étaient respectivement de 9,4 % et 7,4 % pour des concentrations respectives de 14 et 15,6 pg/mL.

Au sein de l'hôpital de Rouen le dosage de l'ACTH est effectué par électrochimiluminescence (*RocheElecsys™ Cortisol II*). La sensibilité était de 1 pg/mL. Les coefficients de variation intra et inter-tests étaient respectivement de 2,4 % et 2 % pour des concentrations respectives de 23 et 48 pg/mL.

IV.6 Le SDHEA

Au sein de l'hôpital de Bicêtre le dosage du SDHEA est effectué par immunométrie enzymatique (*Immulite, Siemens, Deerfield, USA*). La sensibilité était de 30 ng/mL. Les coefficients de variation intra et inter-tests étaient respectivement de 9,8 % et 13 % pour une concentration de 520 ng/mL.

Au sein de l'hôpital de Rouen, le dosage du SDHEA est effectué par électrochimiluminescence (*Liaison® XL-Diasorin*). La sensibilité était de 7 ng/mL. Les coefficients de variation intra et inter-tests étaient de 5,8% pour une concentration de 489 ng/mL

V Analyses génétiques

L'étude du gène *ARMC5* était réalisée dans le service de Génétique et de Biologie Moléculaire du Pr VIDAUD à l'hôpital COCHIN (Paris) par séquençage ADN nouvelle génération (*Applied Biosystems 3730xl, ThermoFisher Scientific*). Une deuxième étape de confirmation par séquençage de Sanger après amplification par PCR (*Applied Biosystems 3730xl, ThermoFisher Scientific*) était réalisée en cas de présence de mutation lors du séquençage nouvelle génération.

L'analyse génétique du gène *CYP21A2* était réalisée dans le Centre de Biologie et Pathologie Est du Pr MOREL rattaché aux Hospices Civiles de Lyon (Lyon). L'étude du gène était réalisée par séquençage de Sanger après amplification par PCR (*SALSA KIT P050C1, MRC-Holland*).

VI Analyses statistiques

Les résultats des paramètres hormonaux et morphologiques ont été exprimés à l'aide de la moyenne, de l'écart type ou de l'erreur standard, et des valeurs extrêmes de la distribution (minimum-maximum). La comparaison des caractéristiques cliniques, biologiques et morphologiques des différentes populations et des sous-groupes a été réalisée à l'aide du logiciel Prism (GraphPad Software, San Diego, USA). Les analyses quantitatives ont été analysées avec un test t de Student.

Nous avons également réalisé des analyses en sous-groupes (comparaison entre les patients mutés pour *CYP21A2* ou *ARMC5* et non mutés, comparaison entre les résultats pré et post opératoires chez les patients traités par surrénalectomie). Etant donné les effectifs plus faibles de patients et les distributions non paramétriques des variables dans ces sous-groupes, le test de Mann-Whitney a été réalisé lorsque les échantillons étaient indépendants et un test de Wilcoxon a été réalisé en cas de dépendance des échantillons. Pour les variables catégorielles, des tests du χ^2 ont été utilisés.

Enfin, nous avons réalisé des analyses de corrélation entre les variables morphologique (taille du plus grand diamètre de la plus grande surrénale) et biologiques (Cortisol, ACTH, CLU, SDHEA, 17OHP) utilisant le test de corrélation non paramétrique de Spearman. Le seuil p de 0,05 a été retenu comme seuil de significativité statistique pour l'ensemble de ces résultats.

I Caractéristiques des populations étudiées (Tableau 1)

I.1 Patients

I.1.1 Sujets contrôles

Nous avons inclus 31 individus sains entre 22 et 71 ans, évalués au sein du service d'Endocrinologie adultes de l'Hôpital Bicêtre. La population se composait de 20 femmes (64,5%) et 11 hommes (35,5%). L'âge moyen était de 39 ± 15 ans [16-71]. L'IMC moyen était de $26 \pm 6,6$ kg/m² [19,7-47,4]. Les critères de sélection étaient l'absence de pathologie surrénalienne ou hypophysaire connue, l'absence de prise de traitement interférent avec les principaux dosages hormonaux et l'absence de grossesse en cours chez les femmes. Une partie de ces témoins a été précédemment décrite (108).

I.1.2 Patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales

Nous avons inclus 52 patients sur les deux sites d'études dont 40 (77%) issus du site de Bicêtre et 12 du site de Rouen (23%). La population de patients se composait de 28 femmes (55%) et 24 hommes (45%). L'âge moyen de découverte était de $55,6 \pm 8,6$ ans [37-74] (**Tableau 1**) et la catégorie d'âge la plus représentée était celle des 50-55 ans (15/52 patients) (**Figure 10**). L'IMC moyen était à $28 \pm 5,1$ kg/m² [14-39,8] et la catégorie la plus représentée était celle d'un IMC compris entre 20-25 kg/m² (21/52 patients) (**Figure 11**).

Tableau 1 : Caractéristiques des populations étudiées

	HMBS (n = 52) % (Nombre) Moyenne \pm SD ou SEM	Contrôles (n = 31) % (Nombre) Moyenne \pm SD ou SEM	p-value
CHU D'origine			
Bicêtre	77% (40/52)	100% (31/31)	
Rouen	23% (12/52)	0% (0/52)	
Sexe			
Femmes	55% (28/52)	64,5% (20/31)	0,34
Hommes	45% (24/52)	35,5% (11/31)	0,34
Données anthropométriques			
Age (années)	55,6 \pm 8,6	39 \pm 15	p<0,0001
IMC (kg/m ²)	28 \pm 5,1	25,95 \pm 6,6	0,12
Mode de découverte			
Exploration d'une pathologie chronique	63,4% (33/52)		
Exploration d'une pathologie aigue abdominale	27% (14/52)		
Exploration de douleur abdominale sans précision	5,8% (3/52)		
Exploration d'un syndrome de Cushing	3,8% (2/52)		
Clinique			
Asymptomatique	80% (10/52)		
Syndrome de Cushing	20% (42/52)		
Données hormonales			
Pic de la 17OHP sous Synacthène (ng/mL)	10,4 \pm 1,6	1,6 \pm 0,1	p<0,0001
CLU (μ g/24h)	89,4 \pm 122,9		
Freination minute (ng/mL)	41,6 \pm 6,3		
Pic du cortisol sous Synacthène (ng/mL)	399,6 \pm 18	259,7 \pm 47	p<0,001
ACTH 00h (pg/mL)	2,7 \pm 4,9		
ACTH 8h (pg/mL)	9,9 \pm 7,8		
Cortisol 00h (ng/mL)	69,2 \pm 46		
Cortisol 8h (ng/mL)	154 \pm 47		
Récepteurs illégitimes			
GIP	25% (1/5)		
Orthostatisme	25% (1/5)		
Primpéran	60% (3/5)		
Glypressine	50% (2/5)		
Sérotonine	25% (1/5)		

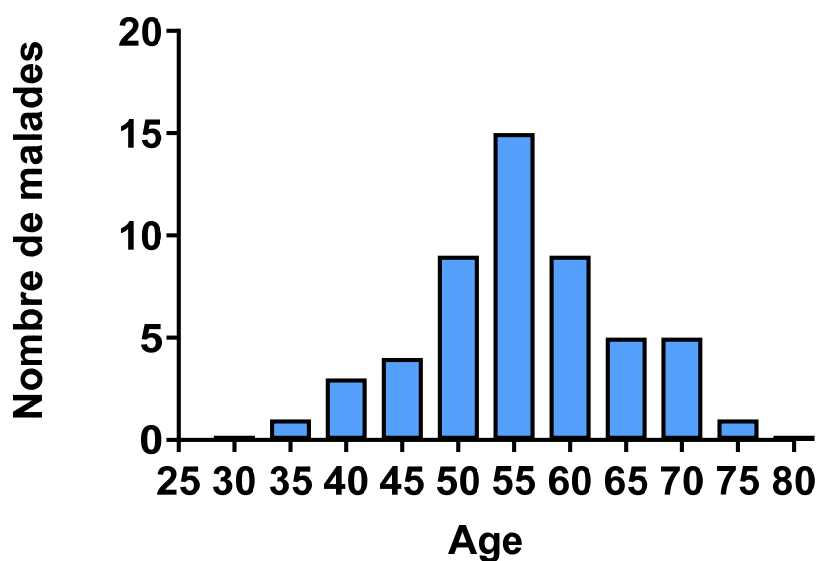


Figure 10 : Distribution des âges au sein des patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales.

Chaque colonne représente un intervalle d'âge. Ainsi la colonne « 45 » regroupe tous les patients âgés de 40 à 45 ans.

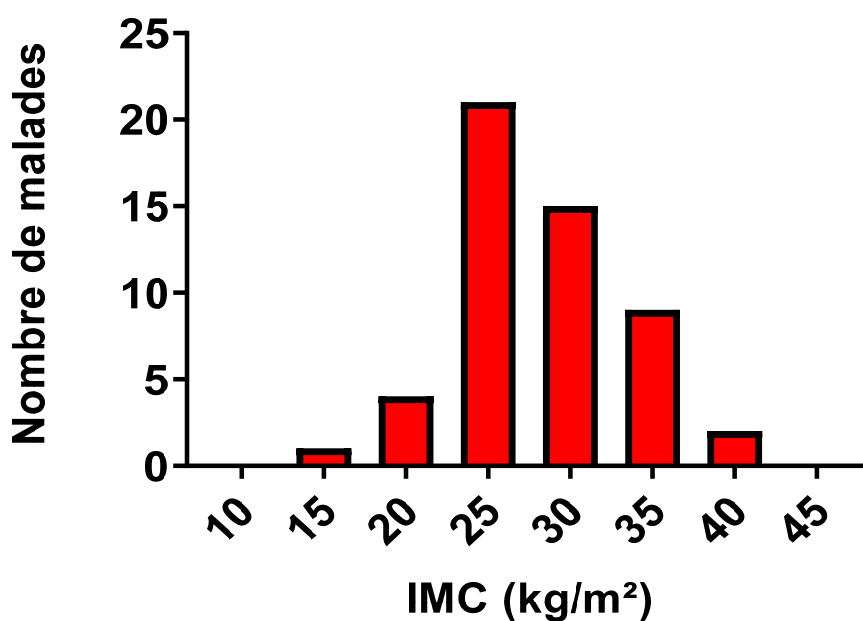


Figure 11 : Distribution des IMC au sein des patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales.

Chaque colonne représente un intervalle d'IMC. Ainsi la colonne « 25 » regroupe tous les IMC entre 20 et 25 kg/m².

I.2 Mode de découverte

Le mode de découverte principal était dans 96 % des cas une découverte fortuite (incidentalomes surrenaliens bilatéraux) sur l'imagerie et de 4% l'exploration d'un syndrome de Cushing. Ces incidentalomes étaient découverts dans 63% des cas lors de l'exploration d'une pathologie chronique (bilan d'un cancer pulmonaire, digestif ou ORL, maladie de Crohn, exposition à l'amiante...), dans 27% des cas pour l'exploration d'une pathologie aigue (pyélonéphrite, colique néphrétiques ou cholécystite) et dans 6% des cas pour des bilans de douleurs abdominales sans autre précision (**Figure 12**).

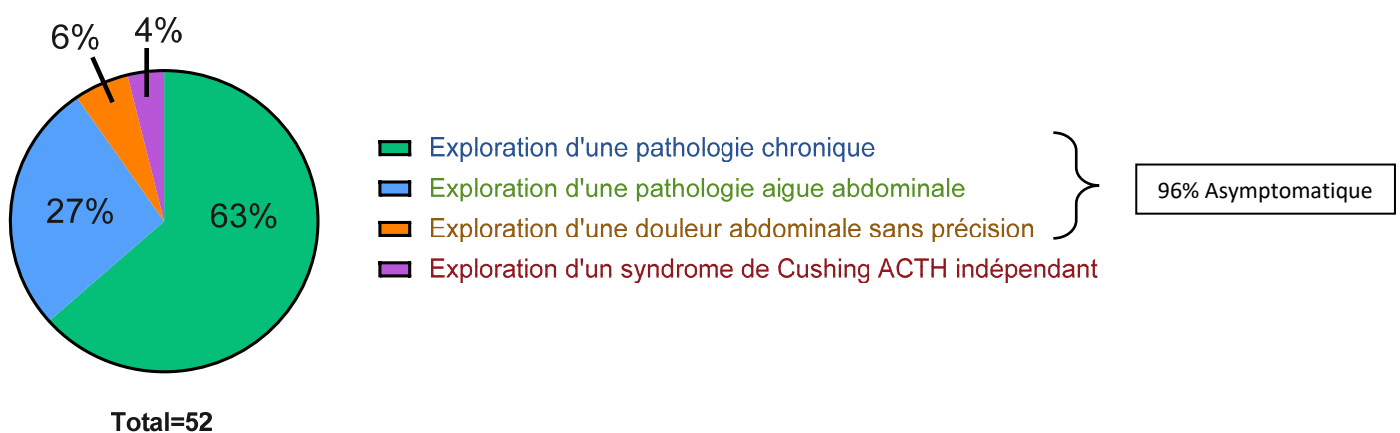


Figure 12 : Mode de découverte de l'hyperplasie macronodulaire des surrénales chez les 52 patients étudiés.

I.3 Symptomatologie clinique

Il existait chez 10 des 52 patients (20%), des signes cliniques en faveur d'un syndrome de Cushing et 42/52 (80%) des patients étaient asymptomatiques (**Tableau 1**). Les signes cliniques étaient ceux décrits précédemment (voir chapitre dédié, Le syndrome de Cushing, page 28) et l'évaluation était laissée à l'appréciation du clinicien ayant vu le patient dans le service d'Endocrinologie lors de sa première visite (**Figure 13**).

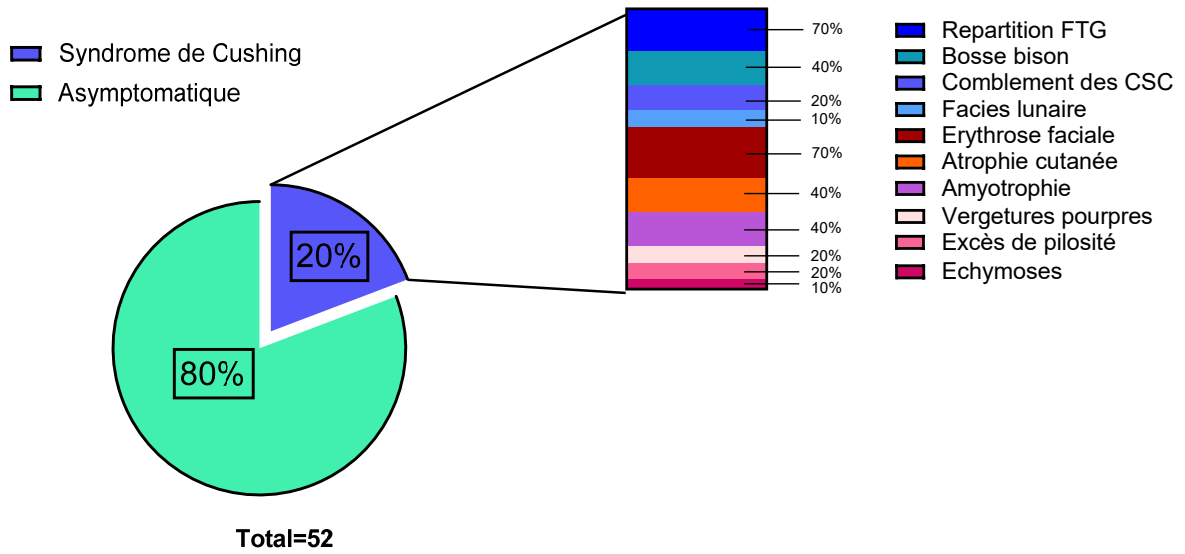


Figure 13 : Symptomatologie et signes cliniques présents chez les patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales.

FTG : facio tronculaire des graisses. CSC : creux sus claviculaires.

I.4 Données morphologiques

I.4.1 Imagerie classique des surrénales

I.4.1.1 Taille des surrénales

La taille moyenne de la surrénale gauche était estimée au TDM à $27,5 \pm 13,4$ mm [10-65] et à droite à $29 \pm 12,4$ mm [10-65] (**Figure 14**).

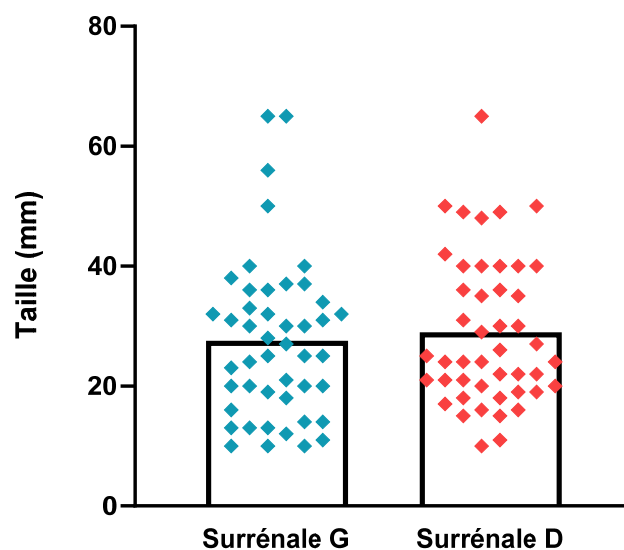


Figure 14 : Distribution des tailles du plus grand diamètre de chaque surrénale au sein des patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales.

I.4.1.2 Densité spontanée

Sur nos 52 patients, 12 avaient une densité spontanée à <20 UH. La moyenne de la densité était de $7,8 \pm 4,4$ UH [0-13]. Pour le reste des patients, la densité n'était pas précisée.

I.4.2 Imagerie fonctionnelle des surrénales

Il a été réalisé 26 scintigraphies au noriodocholestérol sous freination par dexaméthasone. Sur l'ensemble des scintigraphies réalisées, 18 (70%) ont montré une fixation unilatérale, 7 (27%) une fixation bilatérale et 1 (4%) n'a pas montré de fixation (**Tableau 2**).

I.5 Données génétiques

Les recherches de mutations du gène *CYP21A2* ont été réalisées chez 15/52 patients (29%). 6 de ces 15 patients (40%) étaient porteurs d'une ou plusieurs mutations hétérozygotes (**Figure 15**). Le descriptif des mutations est présenté dans le **Tableau 3**. Il n'existait pas de de mutation homozygote ou de patient hétérozygote composite.

Les recherches de mutations pour le gène *ARMC5* ont été réalisées chez 22/52 patients (42%). 4 de ces 22 patients (18%) étaient porteurs d'une mutation germinale. Le descriptif des mutations est présenté dans le **Tableau 3**.

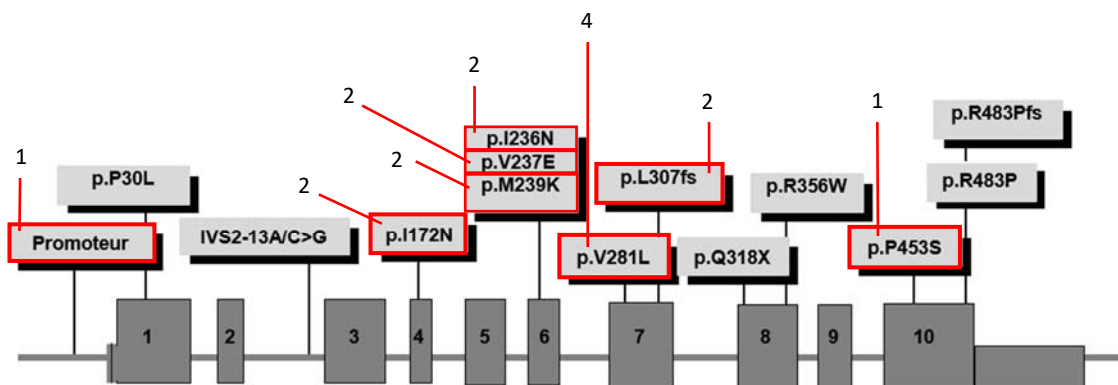


Figure 15 : Mutations les plus fréquentes du gène *CYP21A2* retrouvées chez les 6 patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales.

En rouge sont indiquées les mutations qui ont été retrouvées chez les 6 patients HMBS. Certains patients étaient porteurs de plusieurs mutations ce qui explique la présence d'un nombre de mutations supérieur au nombre de patients mutés. Le chiffre en regard de la mutation correspond au nombre de fois où elle a été retrouvée dans notre panel. (Adapté d'après la thèse de R. Menessa, *Études fonctionnelles et structurales des mutants du gène *CYP21A2* dans l'hyperplasie congénitale des surrénales*, 2012)

Tableau 2 : Caractéristiques morphologiques des patients HMBS

	HMBS (n = 52)
	% (Nombre)
	Moyenne \pm SD
Données scanographiques	
Diamètre surrénale gauche (mm)	27,5 \pm 13,4
Diamètre surrénale droite (mm)	29 \pm 12,4
Scintigraphie	
Fixation unilatérale	69,2% (18/26)
Fixation bilatérale	27% (7/26)
Absence de fixation	3,8% (1/26)

Tableau 3 : Anomalies génétiques retrouvées d'*ARMC5* et de *CYP21A2* chez les patients avec hyperplasie macronodulaire des surrénales .

	HMBS
	% (Nombre)
Variants génétiques identifiés du gène <i>CYP21A2</i> *	
<i>p.V304M</i>	17% (1/6)
<i>p.I172N</i>	34% (2/6)
<i>P.I236N</i>	34% (2/6)
<i>p.V237G</i>	34% (2/6)
<i>p.M239K</i>	34% (2/6)
<i>p.V281L</i>	68% (4/6)
<i>p.L307Ffs</i>	34% (2/6)
<i>p.P453S</i>	17% (1/6)
Variants génétiques identifiés du gène <i>ARMC5</i> **	
<i>p.Arg764*</i>	50% (2/4)
<i>p.Glu184*</i>	50% (2/4)

* L'analyse de *CYP21A2* a été réalisée chez 15 patients.

** L'analyse d'*ARMC5* a été réalisée chez 22 patients.

I.6 Données hormonales des patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales

I.6.1 Cortisol libre urinaire

Le CLU moyen était de $89,4 \pm 122,9 \mu\text{g}/24\text{h}$ [12-494] ($248,2 \pm 339 \text{ nmol}/24\text{h}$ [144-1362]). Parmi nos patients, 38/52 (73%) avait une valeur du CLU inférieure à la limite supérieure normale ($80 \mu\text{g}/24\text{h}$ soit $220 \text{ nmol}/24\text{h}$). Une minorité avait un CLU supérieur à la limite supérieure de la normale (Figure 16).

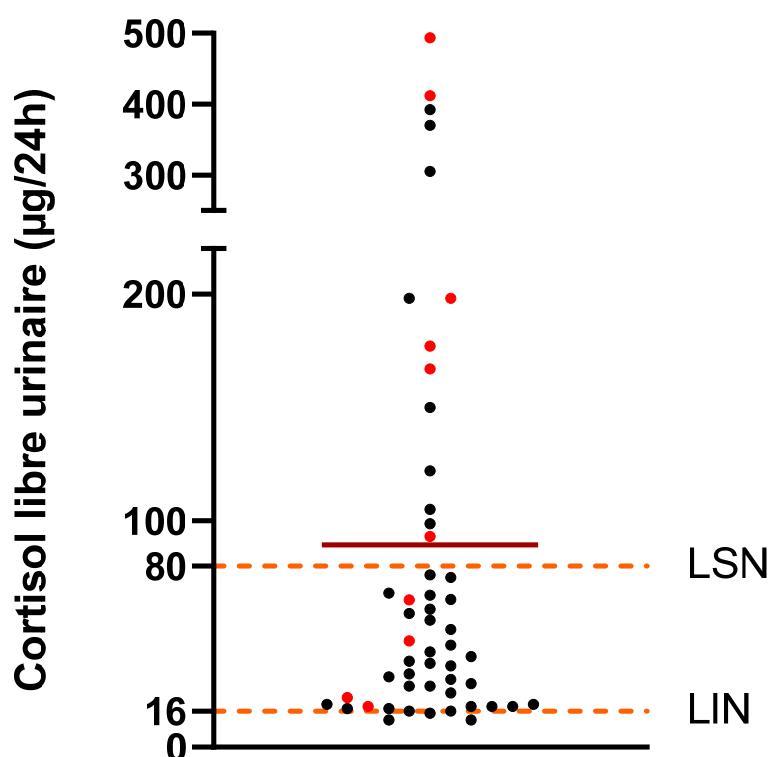


Figure 16 : Distribution des CLU au sein des patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales.

Les points rouges représentent les patients présentant un syndrome de Cushing clinique. LIN : limite inférieure de la normale. LSN : limite supérieure de la normale.

I.6.2 Cortisol matinal après freinage minute

Nous avons dosé le cortisol à 8h après prise de 1 mg de Dectancyl la veille à minuit. Sur les 52 prélèvements réalisés, le cortisol était en moyenne à $41,6 \pm 6,3$ ng/mL [8-258] ($114,7 \pm 17,4$ nmol/L [22-711]). Sur l'ensemble des patients, 36/52 (71%) avait un résultat considéré comme pathologique comparé à notre valeur de référence (<18 ng/mL soit 50 nmol/L) (Figure 17).

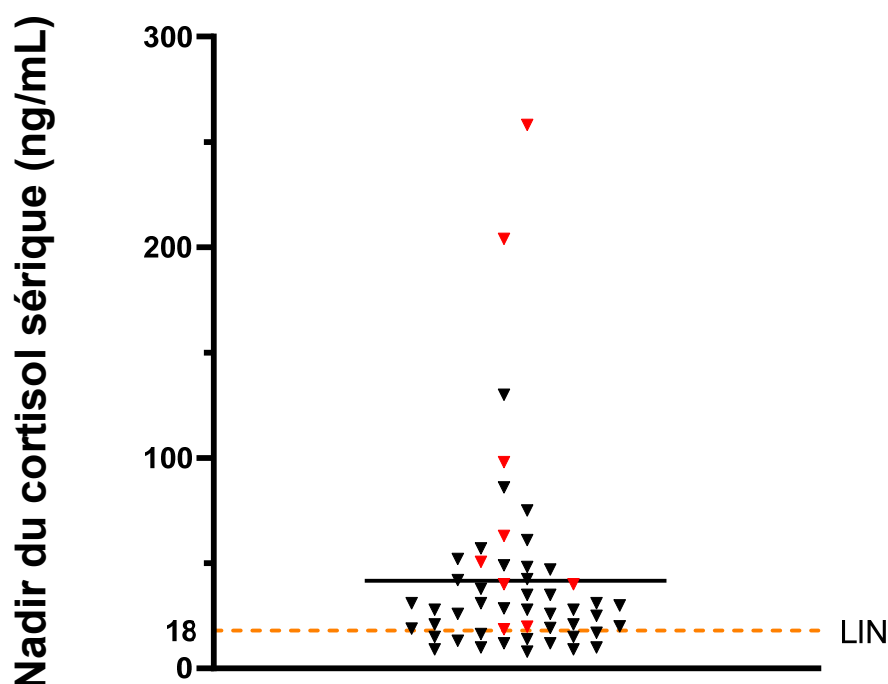


Figure 17 : Cortisol à 8h après freinage minute chez les patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales.

LIN : Limite inférieure de la normale pour laquelle le résultat est considéré comme pathologique (18ng/mL). Les triangles rouges représentent les patients présentant un syndrome de Cushing clinique.

I.6.3 ACTH

Les valeurs d'ACTH à 8h étaient en partie indétectables. Sur les 50 valeurs obtenues, 11 n'étaient pas détectables (22%). Nous avons donc attribué de manière arbitraire la valeur de 0 pg/mL à ces valeurs. La moyenne était de $9,9 \pm 7,8$ pg/mL [0-31]. Par ailleurs, à minuit, sur les 44 valeurs d'ACTH obtenues, 32 (73%) étaient indétectables. Nous avons également attribué la valeur de 0 pg/mL pour ces valeurs. La moyenne était de $2,7 \pm 4,9$ pg/mL [0-18] (**Figure 18**).

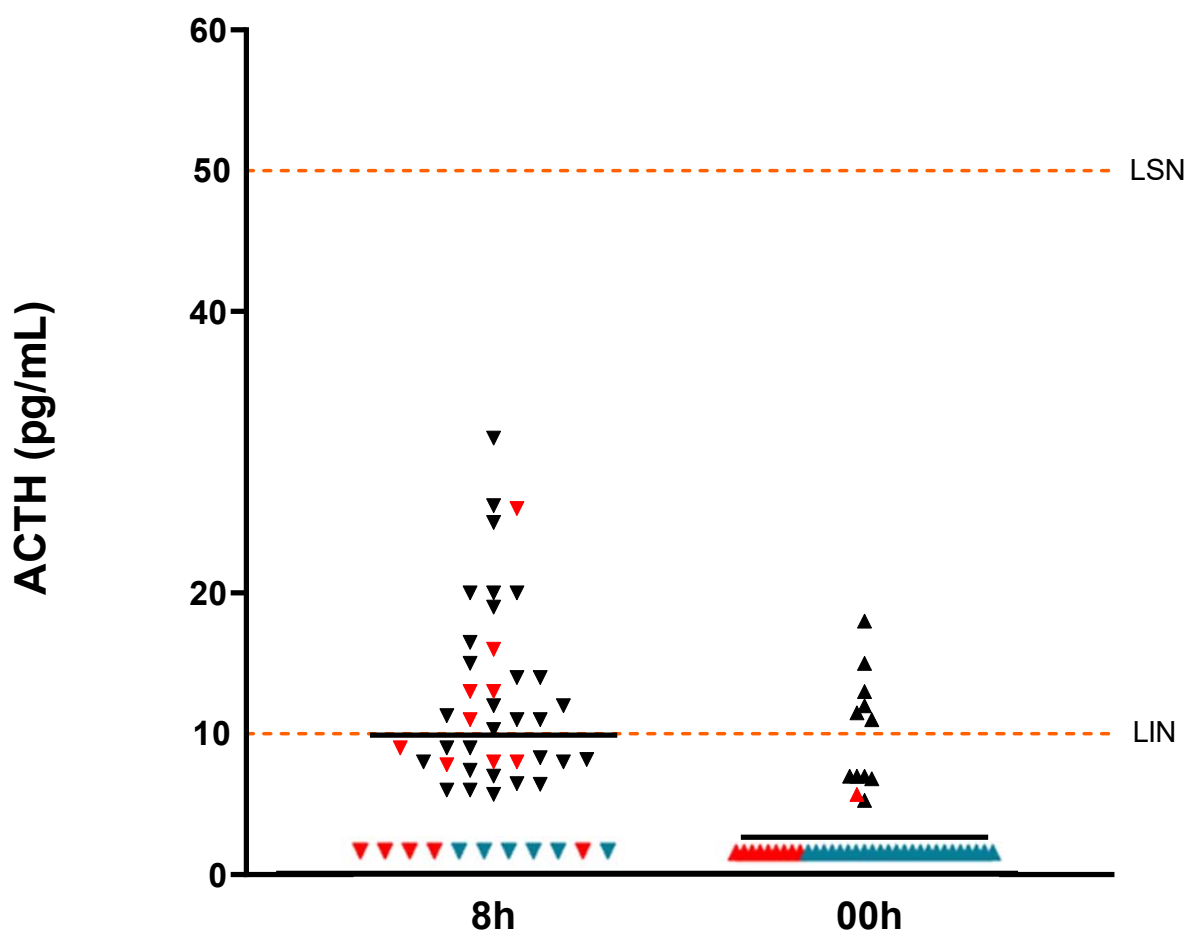


Figure 18 : Distribution des ACTH à 8h et 00h au sein des patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales.

Par convention arbitraire lorsque l'ACTH est indétectable il est signalé par un triangle bleu. Les triangles rouges représentent les patients présentant un syndrome de Cushing clinique. LIN : limite inférieure de la normale. LSN : limite supérieure de la normale. Pour rappel la limite de détection était de 5 pg/mL à Rouen et 1 pg/mL à Bicêtre.

I.6.4 Cortisol sérique

I.6.4.1 Valeurs obtenues au sein des HMBS

Sur les 51 valeurs du cortisol sérique à 8h, la moyenne était de $154,4 \pm 47$ ng/mL [31-260] (426 ± 129 nmol/L [85,5-717]). Pour le cortisol à 00h, sur les 48 valeurs, la moyenne était de $69,2 \pm 46$ ng/mL [19-179] ($190,7 \pm 126$ nmol/L [52,4-493,8]) (**Figure 19**).

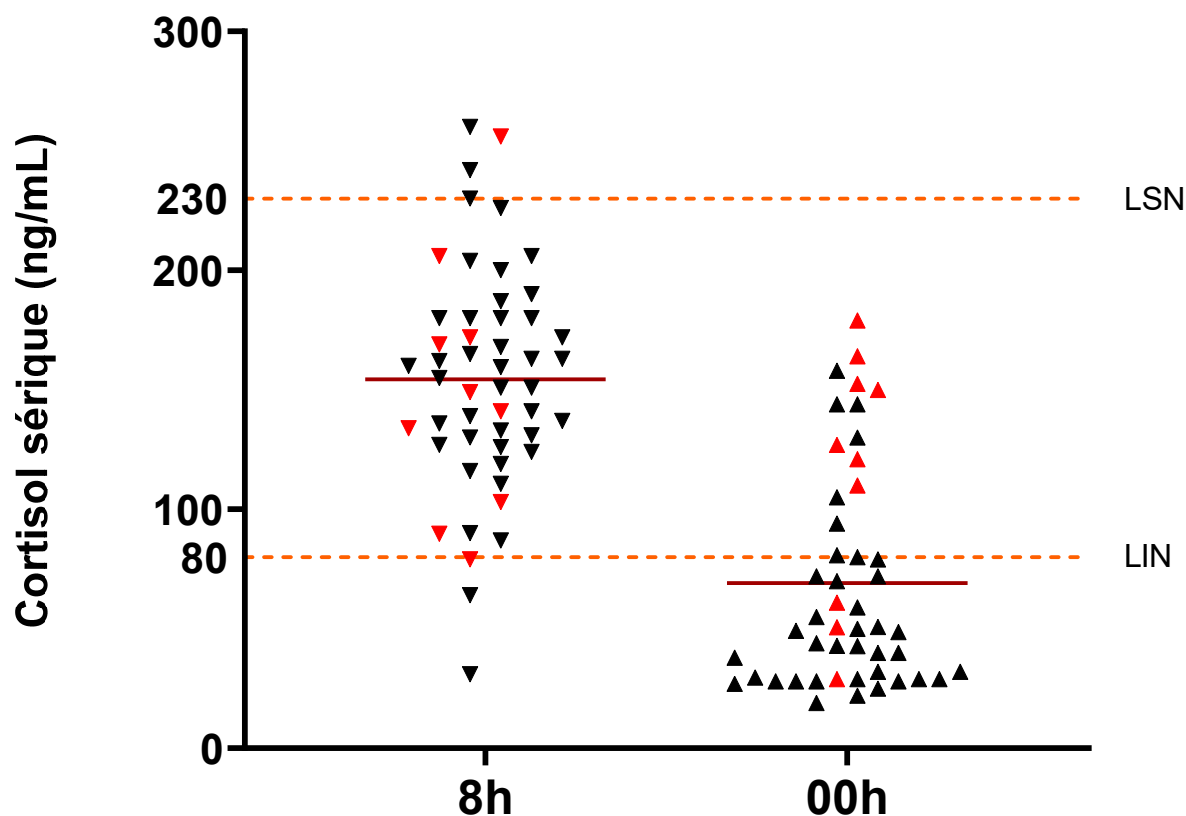


Figure 19 : Distribution des cortisols sériques à 8h et 00h au sein des patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales.

Les triangles rouges représentent les patients présentant un syndrome de Cushing clinique. LIN : limite inférieure de la normale. LSN : limite supérieure de la normale.

I.6.4.2 Relation entre le cortisol à 8h et la taille des surrénales

Le cortisol sérique 8h était corrélé significativement au diamètre le plus grand des surrénales chez nos patients HMBS ($\rho=0,34$; $p=0,02$, **Figure 20**). Le reste des analyses n'a retrouvé de corrélation entre les différents paramètres et la taille des surrénales.

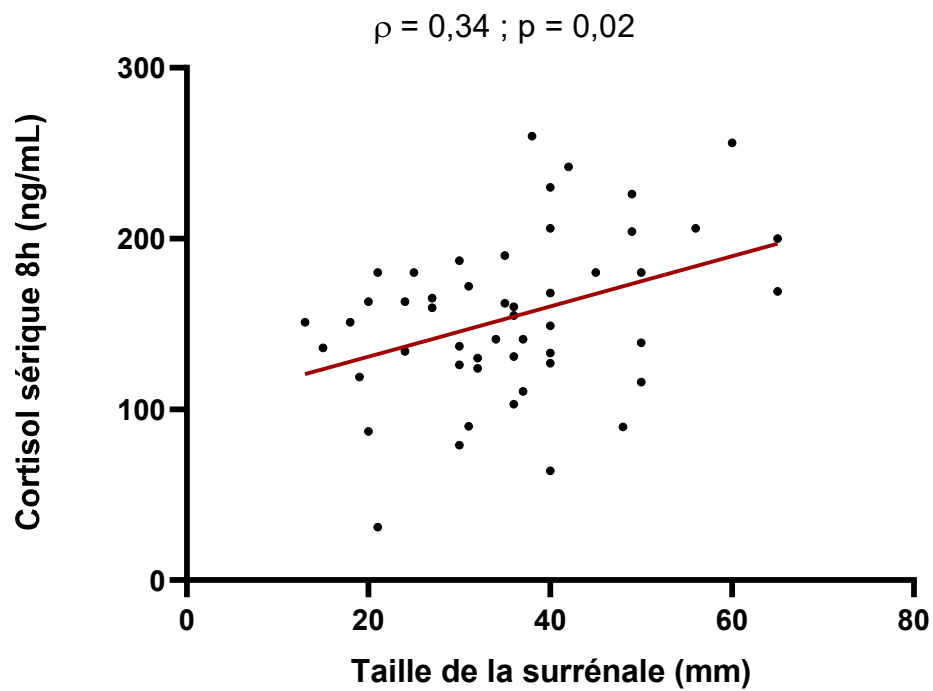


Figure 20 : Corrélation entre le diamètre de la plus grande surrénale et le cortisol sérique à 8h.
 $\rho = 0,34$; $p = 0,02$.

I.6.5 Pic de cortisol sous Synacthène

I.6.5.1 Réponse du pic de cortisol après test au Synacthène entre les sujets contrôles et les patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales

Nous avons étudié la réponse du cortisol après injection de 250 µg de Synacthène chez 83 sujets dont 31 contrôles et 52 patients HMBS (Tableau 1). La valeur du pic de cortisol chez les sujets contrôles était de $259,7 \pm 8$ ng/mL [177-406] (716 ± 22 nmol/L [488-1120]). Chez les patients HMBS, la valeur était plus élevée significativement plus élevée : $399,6 \pm 18$ ng/mL [220-887] (1100 ± 50 nmol/L [607-2446]), $p < 0,001$ (**Figure 21**). Parmi les HMBS, 20/52 (38%) avait un pic supérieur à la valeur maximale obtenue chez les sujets contrôles (406 ng/mL).

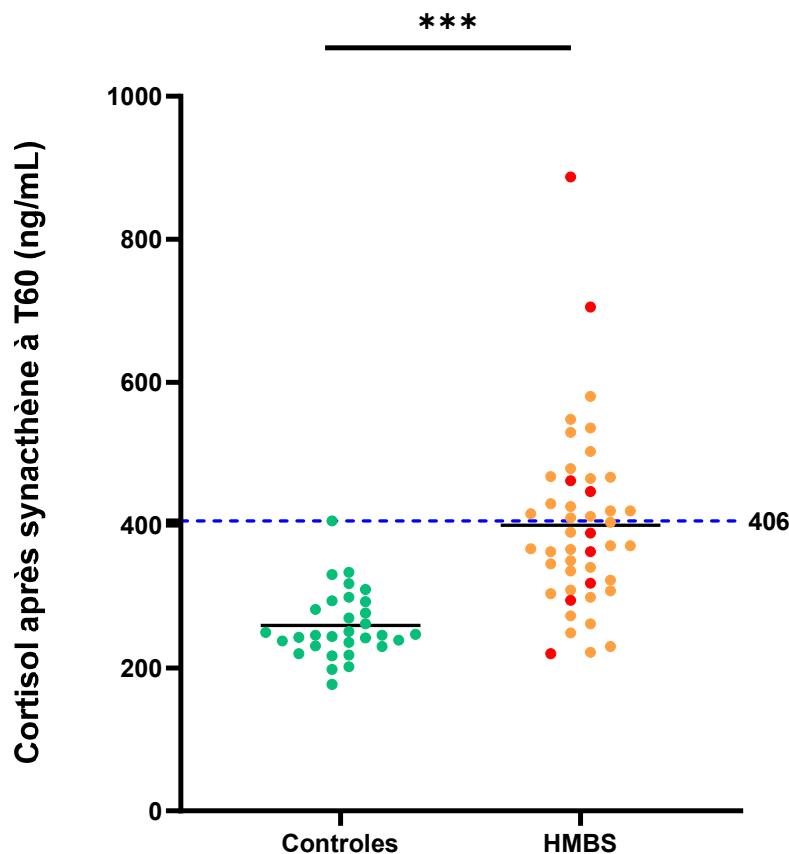


Figure 21 : Comparaison du pic du cortisol après synacthène entre les contrôles et les HMBS. Les points rouges représentent les patients ayant un syndrome de Cushing clinique. La ligne bleue représente la valeur maximale des contrôles (406 ng/mL). *** $p < 0,001$

I.6.5.2 Relation entre le cortisol de base et stimulé chez les patients HMBS

Le pic de cortisol après Synacthène était corrélé significativement au cortisol sérique 8h chez nos patients HMBS ($\rho=0,33$; $p=0,03$, **Figure 22**).

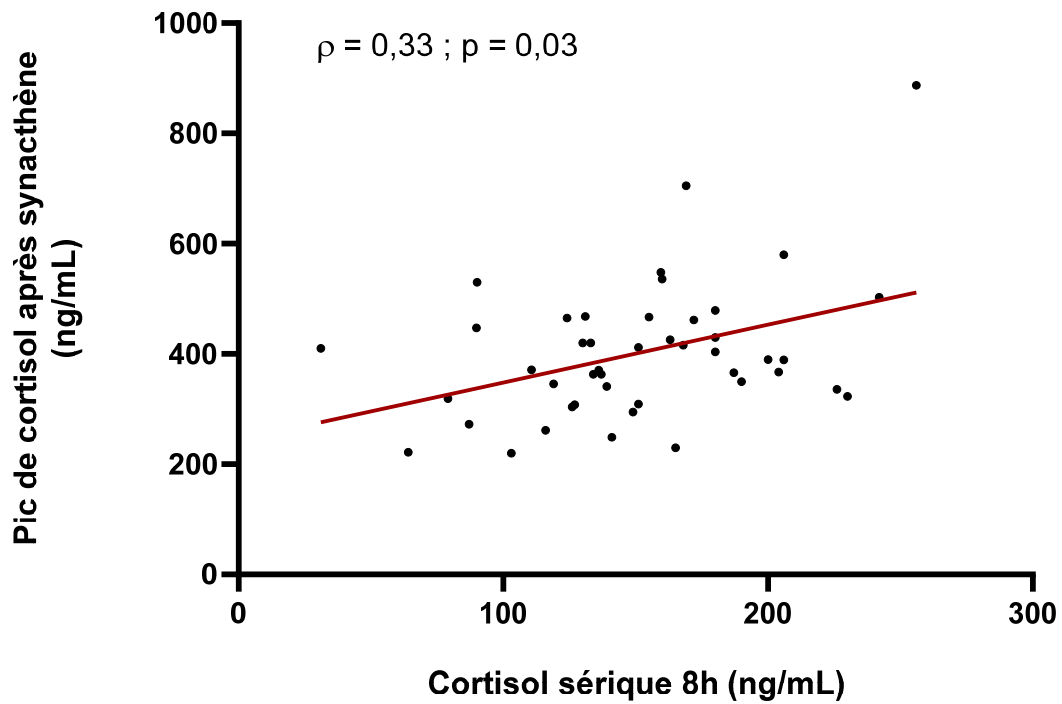


Figure 22 : Corrélation entre le cortisol sérique à 8h et le pic de cortisol sous Synacthène.
 $\rho = 0,33$; $p = 0,03$.

I.6.6 Sulfate de DHEA

Le SDHEA a été mesuré chez 37 patients dont 19 hommes et 18 femmes. La moyenne chez les hommes était de 498 ± 328 ng/mL [60-1470] tandis que chez les femmes la moyenne était de 441 ± 509 ng/mL [48-2151]. En valeur absolue, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 sexes ($p=0,16$). Chez 84% (16/19) des hommes et 30% (6/18) des femmes, les valeurs étaient en dessous de la limite inférieure de la normale (**Figure 23**).

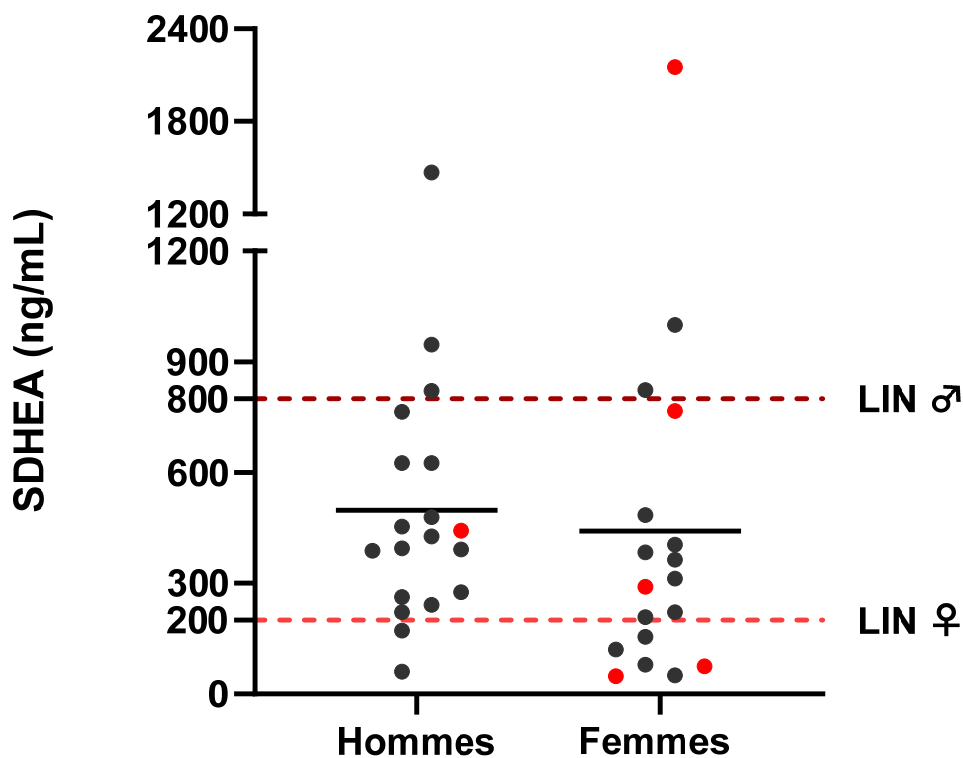


Figure 23 : Répartition des dosages de Sulfate de DHEA chez les des patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales.

Les comparaisons sont réalisées entre les hommes et les femmes. Il n'existe pas de différence significative entre les 2 sexes ($p=0,16$). Les points rouges représentent les patients présentant un syndrome de Cushing clinique. LIN : limite inférieure de la normale.

I.7 Caractéristiques des patients HMBS en fonction de la présence ou l'absence de mutation de *CYP21A2*

Nous nous sommes intéressés à la sous population ayant eu une analyse génétique pour le gène *CYP21A2*. Nous avons donc analysé 15 patients et avons découvert 6 patients avec la présence d'une ou plusieurs mutations hétérozygotes et 9 homozygotes sains. Nous avons comparé les données anthropologiques, hormonales et scanographiques (**Tableau 4**). Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les patients non mutés et les patients mutés sur les différents paramètres hormonaux étudiés. Néanmoins, il existait une tendance lorsque l'on regardait les valeurs du cortisol après stimulation par le Synacthène avec une valeur plus haute chez les patients non mutés : $321,8 \pm 37$ ng/mL [220-479] (887 ± 102 nmol/L [606-1321]) et $408,5 \pm 32$ ng/mL [336-536] (1126 ± 88 nmol/L [926-1478]) chez les patients mutés ; $p=0,06$ (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Caractéristiques des 14 patients HMBS ayant eu une recherche de mutation de *CYP21A2*.

	Mutés (n = 6) % (Nombre) Moyenne \pm SEM	Non mutés (n = 8) % (Nombre) Moyenne \pm SEM	p-value
Sexe			
Femmes	66% (4/6)	63% (5/8)	0,87
Hommes	34% (2/6)	37% (3/8)	0,87
Données anthropométriques			
Age (années)	54 \pm 3	55 \pm 2	0,60
IMC (kg/m ²)	29 \pm 2,2	28,3 \pm 1,7	0,85
Données hormonales			
Pic de la 17OHP sous Synacthène (ng/mL)	14,2 \pm 4,5	11,6 \pm 2,4	0,92
CLU (μ g/24h)	77,5 \pm 30,3	82 \pm 41,7	0,95
Freination minute (ng/mL)	35,9 \pm 9,2	29,4 \pm 3,8	0,82
Pic du cortisol sous Synacthène (ng/mL)	321,8 \pm 37	408,5 \pm 32	0,06
ACTH 00h (pg/mL)	5,2 \pm 1,2	6,4 \pm 1,4	0,27
ACTH 8h (pg/mL)	10 \pm 4,3	11,5 \pm 2,7	0,19
Cortisol 00h (ng/mL)	78,5 \pm 19,6	67,9 \pm 21,7	0,46
Cortisol 8h (ng/mL)	145,3 \pm 22,1	186,6 \pm 15,2	0,38
Données scanographiques			
Diamètre surrénale gauche (mm)	33,00 \pm 4,2	25,4 \pm 3,8	0,25
Diamètre surrénale droite (mm)	29,5 \pm 5,8	31,6 \pm 4,9	0,95

I.8 Caractéristiques des patients HMBS en fonction de la présence ou de l'absence de la mutation de *ARMC5*

Nous nous sommes intéressés à la sous population ayant eu une analyse génétique pour le gène *ARMC5*. Nous avons donc analysé 22 patients et avons découvert 4 patients une mutation germinale. Nous avons comparé les données anthropologiques, hormonales et scanographiques (**Tableau 5**). La plupart des données n'étaient pas significatives. Néanmoins, le nadir de cortisol sérique à 8h après freination minute était plus élevé chez les patients mutés que chez les non mutés : $120 \pm 50,5$ ng/mL [31-258] (331 ± 139 nmol/L [85,5-711]) versus $32,4 \pm 5,3$ ng/mL [8-98] ($89,3 \pm 14,6$ nmol/L [22-270,3]), $p=0,02$ (**Figure 24**).

Tableau 5 : Caractéristiques des 22 patients HMBS ayant eu une recherche de mutation de *ARMC5*.

	Mutés (n = 4) % (Nombre) Moyenne \pm SEM	Non Mutés (n = 18) % (Nombre) Moyenne \pm SEM	p-value
Sexe			
Femmes	75% (3/4)	67% (12/18)	0,74
Hommes	25% (1/4)	33% (6/18)	0,74
Données anthropométriques			
Age (années)	64 \pm 5	53 \pm 2	0,10
IMC (kg/m ²)	27,6 \pm 1,80	30,5 \pm 1,3	0,31
Clinique			
Asymptomatique	75% (3/4)	83% (15/18)	0,70
Syndrome de Cushing	25% (1/4)	17% (3/18)	0,70
Données hormonales			
Pic de la 17OHP sous Synacthène (ng/mL)	3,6 \pm 1,4	11,9 \pm 2,3	0,01
CLU (μ g/24h)	145,8 \pm 65,4	63,3 \pm 13,5	0,15
Freination minute (ng/mL)	120 \pm 50,5	32,4 \pm 5,3	0,02
Pic du cortisol sous Synacthène (ng/mL)	308,5 \pm 37,6	383,8 \pm 27	0,23
ACTH 00h (pg/mL)	4,99 \pm 0,5	4	0,53
ACTH 8h (pg/mL)	8,9 \pm 1	12,4 \pm 2	0,41
Cortisol 00h (ng/mL)	70,8 \pm 15,7	56,9 \pm 10,1	0,26
Cortisol 8h (ng/mL)	136,8 \pm 35,8	158,7 \pm 8,7	0,76
Données scanographiques			
Diamètre surrénale gauche (mm)	34,3 \pm 8,8	27,7 \pm 3,3	0,50
Diamètre surrénale droite (mm)	24,8 \pm 3,5	32,8 \pm 3,2	0,27

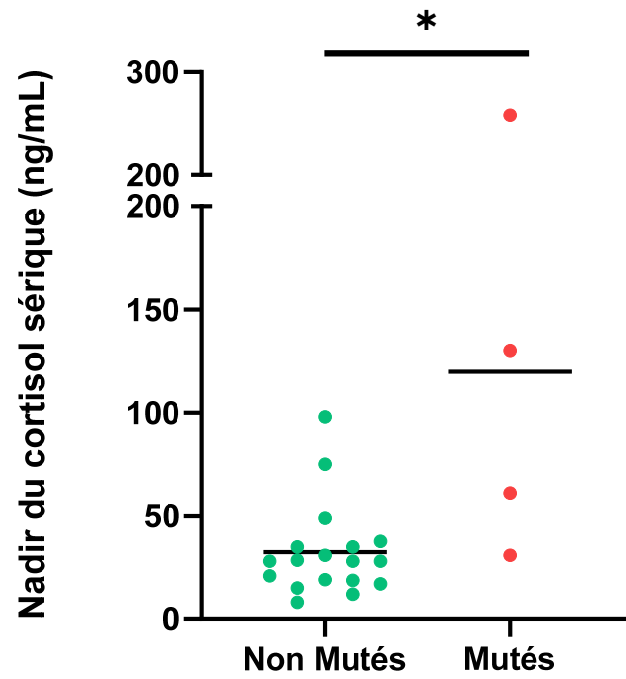


Figure 24 : Comparaison du du cortisol 8h après freinage minute entre les patients mutés et non mutés pour le gène *ARMC5*. * $p=0,02$.

I.9 Evolution des paramètres hormonaux chez 11 patients après traitement par surrénalectomie unilatérale

Parmi les patients ayant une HMBS, 11 ont été traités chirurgicalement dans le cadre de la prise en charge du syndrome de Cushing infra clinique. Nous avons donc comparé le profil hormonal avant et après la chirurgie de ces 11 patients (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Caractéristiques des 11 patients HMBS en pré et post opératoire ayant été traités par surrénalectomie unilatérale.

	Préopératoire (n = 11)	Post opératoire (n = 11)	p-value
	% (Nombre)	% (Nombre)	
	Moyenne ± SEM	Moyenne ± SEM	
Sexe			
Femmes	81% (9/11)		
Hommes	19% (2/11)		
Données anthropométriques			
Age (années)	52,4 ± 3		
IMC (kg/m ²)	30,5 ± 1,6		
Clinique			
Asymptomatique	64% (7/11)		
Syndrome de Cushing	36% (4/11)		
Données hormonales			
Pic de la 17OHP sous Synacthène (ng/mL)	13,2 ± 3,7	2,7 ± 0,6	0,005
CLU (µg/24h)	78 ± 14,7	60 ± 28,6	0,50
Freination minute (ng/mL)	75,7 ± 32,5	41,7 ± 18,9	0,22
Pic du cortisol sous Synacthène (ng/mL)	401,7 ± 62,4	212,9 ± 45,9	0,02
ACTH 00h (pg/mL)	4,7 ± 0,7	11,9 ± 3,2	0,13
ACTH 8h (pg/mL)	6,4 ± 3,7	21,2 ± 8	0,02
Cortisol 00h (ng/mL)	78,1 ± 14,6	52,4 ± 20,7	0,35
Cortisol 8h (ng/mL)	169 ± 16,5	138,3 ± 20,3	0,25

I.9.1 Cortisol libre urinaire

Il n'y avait pas de différence significative lors de la mesure du CLU entre la valeur pré et postopératoire : $78 \pm 14,7 \mu\text{g}/24\text{h}$ [32-150] ($215 \pm 40 \text{ nmol}/24\text{h}$ [88-413]) et $60 \pm 28,6 \mu\text{g}/24\text{h}$ [5-277] ($165 \pm 79 \text{ nmol}/24\text{h}$ [13,8-764]), respectivement, $p=0,50$ (**Figure 25A**).

I.9.2 Cortisol sérique à 8h et 00h

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative lors de la mesure du cortisol à 8h et à 00h en pré et postopératoire : $169 \pm 16,5 \text{ ng/mL}$ [64-230] ($466 \pm 45,5 \text{ nmol/L}$ [176-634]) versus $138,3 \pm 20,3 \text{ ng/mL}$ [5-228] ($381,5 \pm 56 \text{ nmol/L}$ [13,7-629]) ; $p=0,25$ à 8h (**Figure 25 C**) et $78,1 \pm 14,6 \text{ ng/mL}$ [32-150] ($215 \pm 40 \text{ nmol/L}$ [88,2-413]) et $52,4 \pm 20,7 \text{ ng/mL}$ [5-193] ($144,5 \pm 57 \text{ nmol/L}$ [13,7-532]), respectivement, $p=0,35$ à 00h (**Figure 25D**).

I.9.3 Cortisol matinal sérique après freinage minute

Il n'existait pas de différence significative lors de la mesure du cortisol après freination entre la valeur pré et postopératoire : $75,7 \pm 32,5 \text{ ng/mL}$ [14-258] ($208 \pm 89 \text{ nmol/L}$ [38-711]) et $41,7 \pm 18,9 \text{ ng/mL}$ [13-151] ($115 \pm 52 \text{ nmol/L}$ [35,9-416]), respectivement, $p=0,22$ (**Figure 25B**).

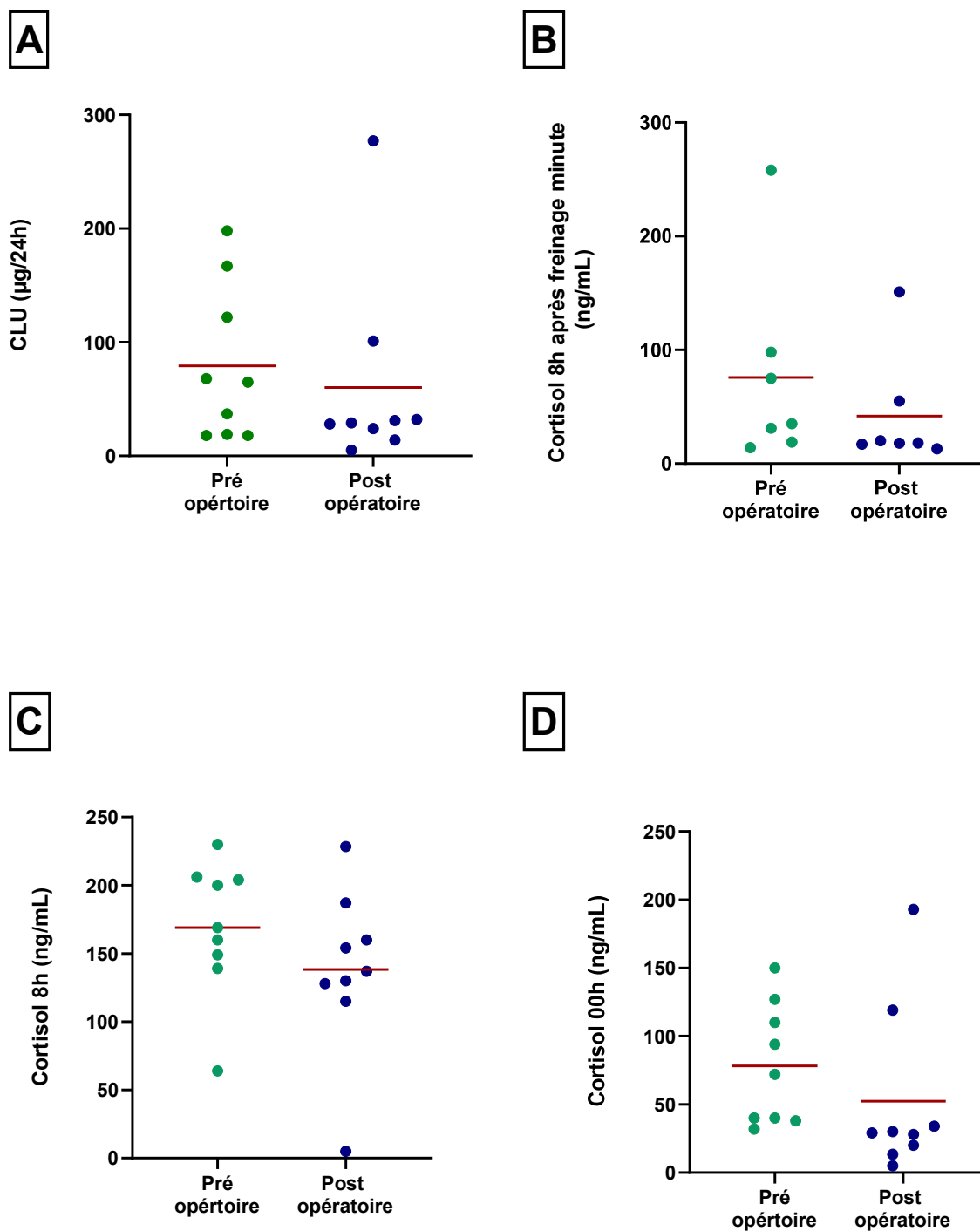


Figure 25 : Evolution des résultats hormonaux après surrénalectomie unilatérale chez les 11 patients HMBS.

A. Evolution du CLU des 24h **B.** Evolution du cortisol matinal après freinage minute **C.** Evolution du cortisol 8h **D.** Evolution du cortisol 00h.

I.9.4 Pic de cortisol après Synacthène

Lors du test au Synacthène, il existait une valeur significativement plus basse du pic de cortisol en post opératoire ($401,7 \pm 62,4$ ng/mL [222-705] (1106 ± 172 nmol/L [612-1944]) contre $212,9 \pm 45,9$ ng/mL [5-393] ($587,3 \pm 126,6$ nmol/L [13,7-1084]) ; $p=0,02$) (**Figure 26**).

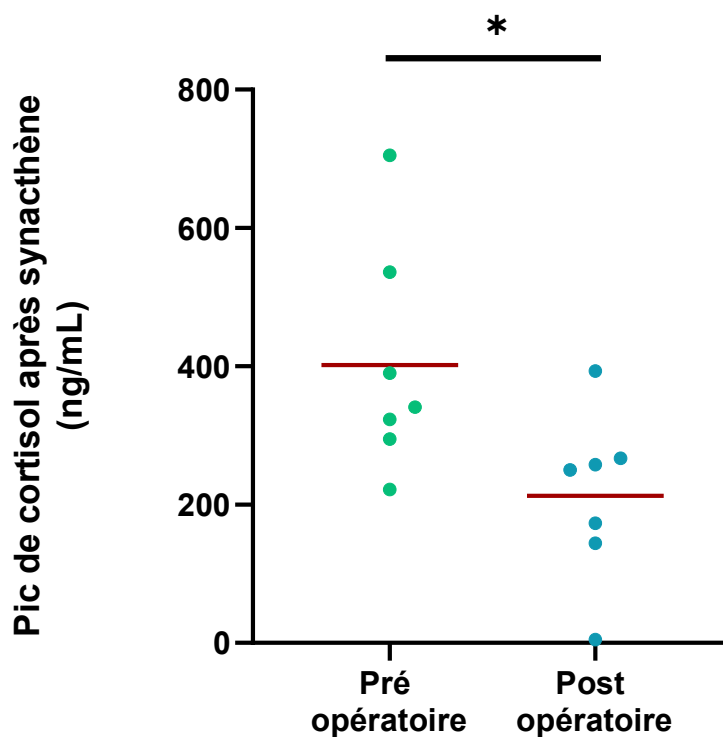


Figure 26 : Pic de cortisol sous synacthène en pré et post opératoire chez les patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales ayant été traités par surrénalectomie unilatérale.
* $p=0,02$.

II Etude de la 17OH progestérone chez les patients HMBS

II.1 Taux de base

Au total, 83 tests au Synacthène ont été réalisés avec mesure de la 17OHP dont 52 chez les HMBS et 31 chez les contrôles. La valeur de la 17OHP de base chez les HMBS était de $1 \pm 0,3$ ng/mL [0,1-17] et chez les contrôles de $0,6 \pm 0,1$ ng/mL [0,1-1,6]. La différence n'était pas significative ($p=0,27$).

II.2 17OHP après stimulation par le Synacthène

La valeur du pic à T60 chez les HMBS était de $10,4 \pm 1,6$ ng/mL [1,6-60] et chez les contrôles de $1,6 \pm 0,1$ ng/mL [0,8-4,6]. La différence était significative ($p<0,0001$).

Parmi les HMBS, 33/52 (64%) patients avaient un pic de 17OHP supérieur à la valeur la plus haute chez les contrôles (4,6 ng/mL) (**Figure 28**).

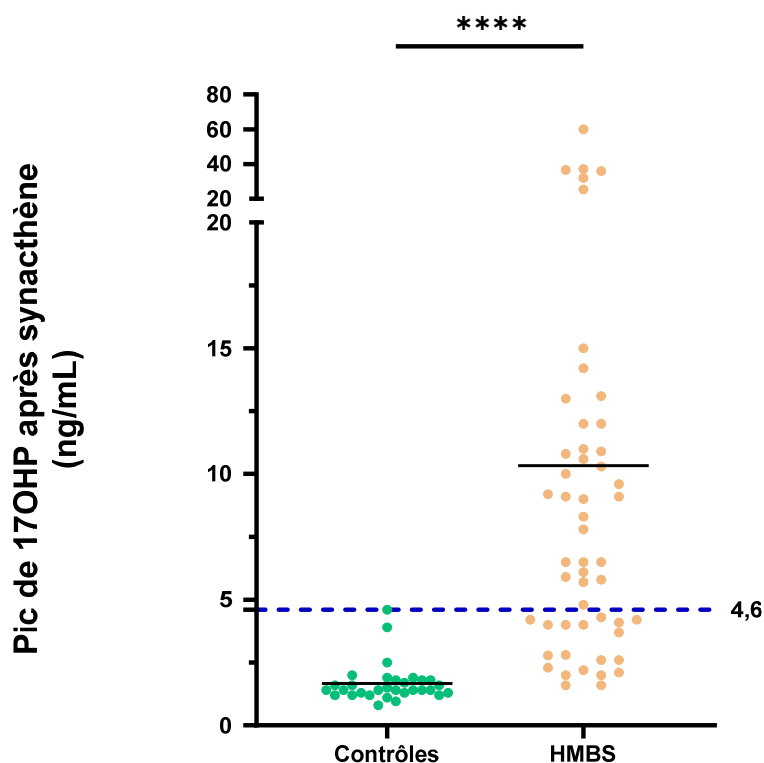


Figure 28 : Comparaison du pic de la 17OHP après synacthène entre les contrôles et les patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales.

Les points rouges représentent les patients ayant une mutation hétérozygote du gène *CYP21A2*. La barre bleue représente la valeur maximale des contrôles (4,6 ng/mL). **** $p<0,0001$

II.3 Relation entre le pic de 17OHP et la taille des surrénales

Le pic de 17OHP après test au Synacthène était corrélé significativement au diamètre le plus grand des surrénales chez nos patients HMBS ($\rho=0,29$; $p=0,04$, **Figure 29**). Cette corrélation n'était pas retrouvée chez les patients mutés pour *CYP21A2* ($\rho=0,09$; $p=0,86$).

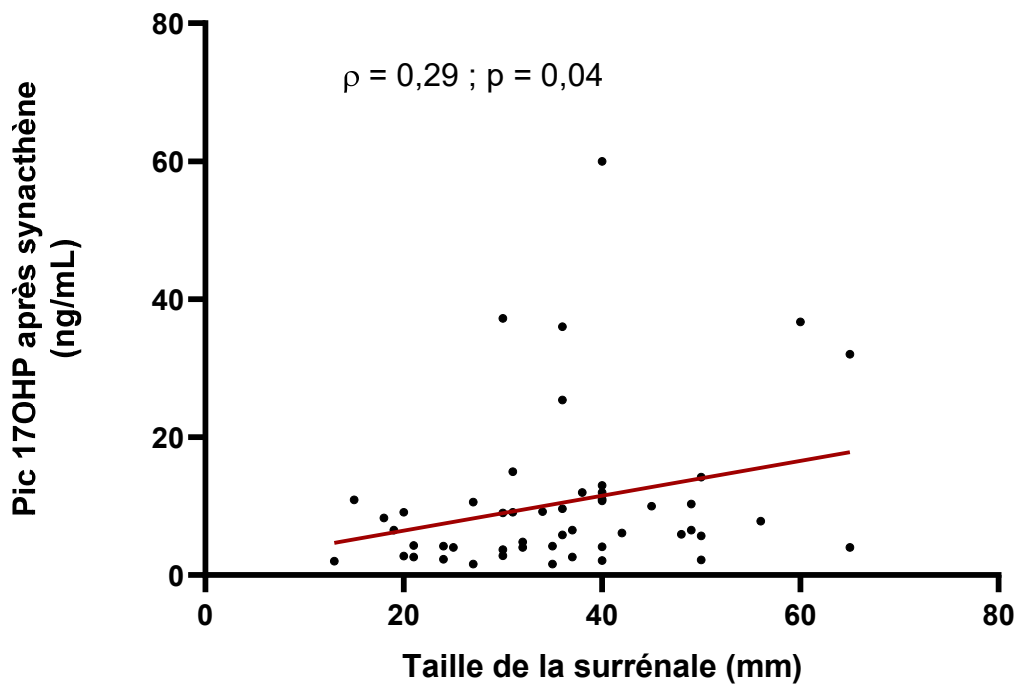


Figure 29 : Corrélation entre le diamètre de la plus grande surrénale et le pic de 17OHP sous synacthène. $\rho = 0,29$; $p = 0,04$.

II.4 Relation entre le pic de 17OHP et le pic de cortisol sous Synacthène

Le pic de 17OHP après test au Synacthène était corrélé positivement au pic de cortisol après test au Synacthène chez nos patients HMBS ($\rho=0,33$; $p=0,03$, **Figure 30**).

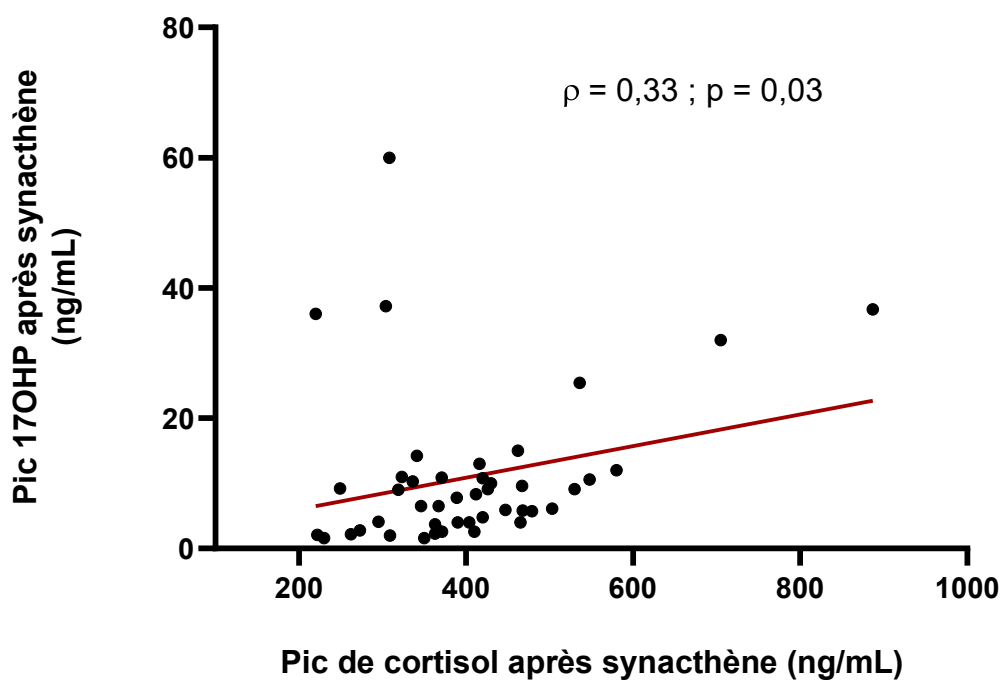


Figure 30 : Corrélation entre le pic de cortisol et le pic de 17OHP sous synacthène.
 $\rho = 0,33$; $p = 0,03$.

II.5 17 OHP de base et après stimulation chez les patients HMBS en fonction de la présence ou de l'absence d'une mutation pour le gène *CYP21A2*

L'analyse des 15 tests au Synacthène a montré que chez les patients mutés, la valeur de base de la 17OHP était de $3,2 \pm 2,8$ ng/mL [0,2-17] et que chez les patients non mutés la base était à $0,7 \pm 0,1$ ng/mL [0,25-1,1]. La différence n'était pas significative ($p=0,68$).

La valeur moyenne du pic après Synacthène était à $14,2 \pm 4,5$ ng/mL [5,7-36] chez les mutés et de $11,6 \pm 2,4$ ng/mL [4-25,4] chez les non mutés. La différence n'était pas significative ($p=0,92$) (**Figure 31**).

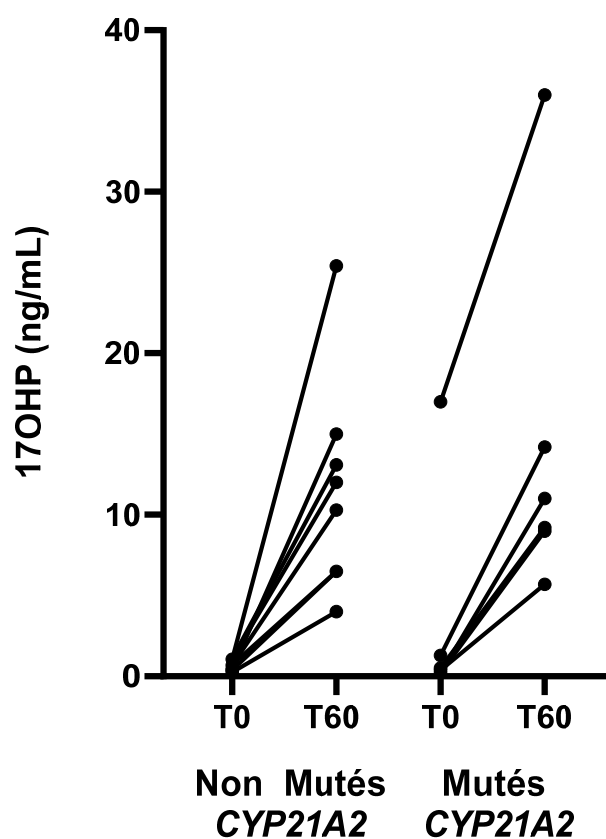


Figure 31 : Représentation de la variation de la 17OHP sous synacthène entre les patients mutés et non mutés pour le gène *CYP21A2* chez les patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénéales.

II.6 17 OHP de base et après stimulation chez les patients HMBS en fonction de la présence ou de l'absence d'une mutation pour le gène *ARMC5*

Nous avons analysé les 22 tests au Synacthène des patients génotypés pour le gène *ARMC5*. La valeur moyenne de la base était de $0,6 \pm 0,1$ ng/mL [0,2-1,1] chez les non mutés contre $0,7 \pm 0,2$ ng/mL [0,2-1,3] chez les mutés. La différence n'était pas significative ($p=0,72$).

La valeur moyenne du pic après Synacthène était à $3,6 \pm 1,4$ ng/mL [1,6-7,8] chez les mutés et de $11,9 \pm 2,3$ ng/mL [2,2-37,2] chez les non mutés. La différence n'était pas significative ($p=0,01$) (Figure 32).

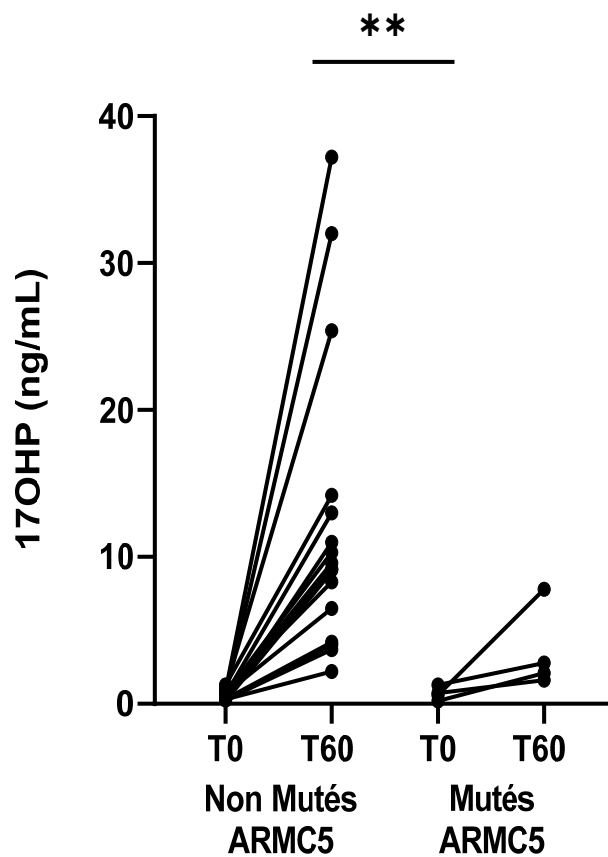


Figure 32 : Représentation de la variation de la 17OHP sous synacthène entre les patients mutés et non mutés pour le gène *ARMC5* chez les patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénéales. ** $p=0,01$.

II.7 Effet de la surrénalectomie sur le pic de 17OHP chez 11 patients HMBS ayant été traités chirurgicalement

Lors de l'analyse des 11 patients HMBS opérés d'une surrénalectomie, le pic de 17OHP était de $2,7 \pm 0,6$ ng/mL [0,1-6,6] en postopératoire contre $13,2 \pm 3,7$ ng/mL [1,6-36] en préopératoire. Cette différence était significative ($p=0,005$). De manière intéressante, on peut s'apercevoir que les patients ayant les pics les plus élevés en préopératoire, sont les plus bas en post opératoire (**Figure 33**)

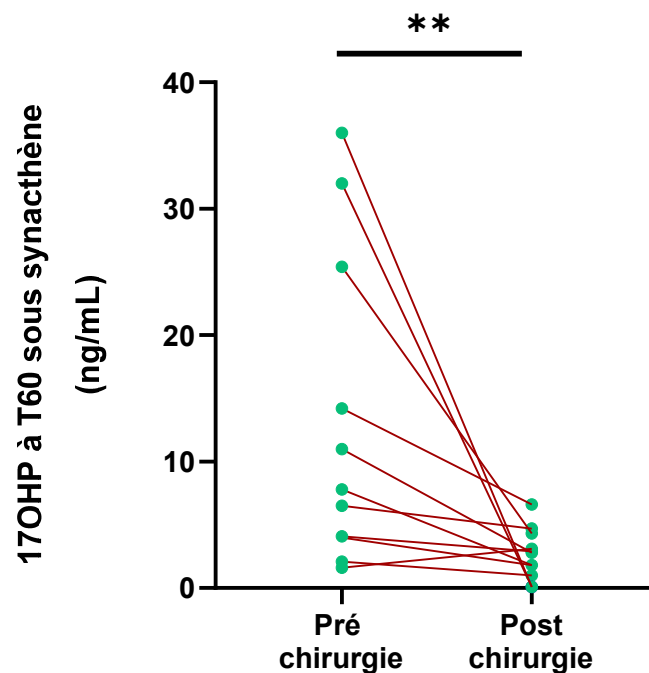


Figure 33 : Représentation de la variation de la 17OHP à T60 après synacthène en pré et post opératoire chez les patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales ayant été traité par surrénalectomie unilatérale. ** $p=0,005$.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer une anomalie quantitative de la stéroïdogenèse chez les patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales qui est l'élévation de la 17 hydroxyprogesterone lors du test au Synacthène. Nous avons voulu évaluer sa réalité et sa prévalence tout en essayant de comprendre son mécanisme.

Pour cela nous avons rassemblé une série significative de 52 patients grâce à la collaboration de deux sites ayant recrutés ces malades. Au préalable nous avons voulu faire une caractérisation de cette population de façon à voir si elle était similaire aux patients décrits dans la littérature pour cette maladie ou s'il existait une particularité liée à un biais de recrutement. L'âge de découverte de la maladie est tardif et se situe au début de la cinquième décennie dans notre population. Ces données sont en accord avec les données de la littérature actuelle (38,71,99). Le sex ratio hommes-femmes était proche de 1/1. De plus, chez quasiment l'ensemble de nos patients à l'exception de 2, l'hyperplasie macronodulaire des surrénales a été découverte lors de la réalisation d'un scanner abdominal pour des pathologies aiguës ou chroniques divers mais n'ayant aucun rapport avec une manifestation d'un syndrome de Cushing. A nouveau ces éléments semblent en accord avec la littérature bien qu'aucune série n'ait étudiée le mode de découverte de cette maladie. Concernant les 2 autres patients, l'un avait été adressé pour un bilan d'ostéoporose dont le bilan étiologique faisait évoquer un syndrome de Cushing ACTH indépendant et le second était suivi pour un microadénome hypophysaire. Il n'existait donc pas non plus dans notre cohorte de patient pour lequel les signes cliniques de la maladie de Cushing étaient au premier plan. Seule une minorité (20%), présentait lors du premier examen réalisé par le clinicien, des signes peu spécifiques d'un syndrome de Cushing. Sur ce point notre population ne semble pas être en contradiction avec les données de la littérature (34). En analyse de sous-groupe néanmoins nos patients mutés *ARMC5* présentaient une symptomatologie moins franche que dans l'étude d'Espiard et coll. (71) dans laquelle il existe un syndrome de Cushing plus marqué.

Concernant les critères morphologiques des surrénales de notre population nous avons pu constater que la taille des surrénales est extrêmement variable sans qu'il n'y ait de prédominance pour un côté aux dépens d'un autre. L'analyse des données reste néanmoins difficile car il n'existe pas de méthode parfaite pour mesurer ces surrénales. Néanmoins il n'a pas été mis en évidence dans notre cohorte d'asymétrie de développement des surrénales. L'analyse des densités spontanées ayant été fournies lors de l'interprétation de l'imagerie abdominale montre que dans la plupart des cas, celle-ci est bien inférieure à 20 UH voire 10 UH pour une partie. Ce résultat est en faveur d'une pathologie bénigne et permet d'emblée d'exclure des diagnostics différentiels comme les métastases surrénales ou les corticosurrénales connus pour avoir des densités spontanées élevées ou encore les phéochromocytomes pour lesquels une étude récente a mis en évidence l'absence de pathogénicité en dessous de 10UH (109).

Peu d'études ont décrit l'utilisation de la scintigraphie au noriodocholestérol dans les HMBS (34). L'indication principale de cet examen dans notre population était la possibilité de pouvoir orienter un geste chirurgical en isolant la surrénale la plus sécrétante. Au sein de notre cohorte nous retrouvions une majorité de fixation unilatérale en rapport avec la surrénale ayant le diamètre le plus gros dans plus de 2/3 des cas.

L'exploration hormonale de ces patients était homogène sur les 2 sites de recrutement. Elle comprenait principalement le dosage d'un cortisol libre urinaire, un cortisol à 8h après freinage minute à la dexaméthasone ainsi que le dosage d'un cortisol et d'un ACTH à 8h. Les dosages du cortisol et l'ACTH à minuit étaient quant à eux moins prescrits.

Le dosage le plus fréquemment perturbé était le cortisol à 8h après freinage minute puis venait l'ACTH à 8h (souvent indétectable) et enfin le CLU. En effet dans les hyperplasies macronodulaires des surrénales, il existe bien souvent un syndrome de Cushing infraclinique. La définition de ce syndrome reste débattue mais les recommandations américaines et européennes mettent le cortisol à 8h après freinage minute en avant comme le plus sensible mais peu spécifique pour une valeur seuil de 18 ng/ml. (16,35).

L'étude du cortisol avant et après stimulation nous montrait qu'il n'existait pas de différence entre les valeurs basales lors de la comparaison des patients HMBS avec des patients témoins.

En revanche, une différence significative apparaissait après injection de Synacthène puis qu'il existait une valeur supérieure chez les HMBS à la plus haute valeur des sujets contrôles dans 40% des cas. L'utilisation de ce test n'a donc pas d'intérêt diagnostique. Il nous permet d'affirmer néanmoins que le tissu hyperplasique semble sensible à l'ACTH. Cette donnée a été démontrée par Louiset et Coll. lors de l'analyse en immunohistochimie et lors d'expérience de perfusion (33). Toutefois contrairement au cortisol de base qui était corrélé significativement à la taille des surrénales, le pic de cortisol après Synacthène, n'était lui, pas corrélé. Cette donnée paraît surprenante mais il peut exister un biais lors de l'analyse des tailles des surrénales des patients.

Dans cette étude nous nous sommes également intéressés à la sécrétion des androgènes surrénaliens. Ainsi l'analyse du SDHEA montrent une grande variabilité des valeurs dans les deux sexes. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par Libé et coll. (38) dans la littérature. Il est intéressant de noter que chez un bon nombre de patients avec un taux de SDHEA supérieur à la limite de la normale en fonction de l'âge et du sexe, le taux d'ACTH est bien souvent effondré ou indétectable. Ces résultats laissent supposer que la sécrétion au sein du tissu hyperplasié n'est pas uniquement d'origine cortisolique mais qu'une sécrétion d'androgènes est possible. La sécrétion de SDHEA pourrait donc être elle aussi intra tumorale.

Sur le plan génétique, environ 50% de nos patients ont pu être analysés pour le gène *AMRC5*. Ce chiffre faible peut être expliqué en partie par la date de la découverte de la mutation en 2013. Avant, il existe un nombre de patients qui n'ont pas pu avoir de dépistage et qui ont été perdus de vue par la suite. Néanmoins des améliorations visant l'exhaustivité de ce dépistage pourraient être mises en place afin d'obtenir un taux plus important au sein des 2 sites. Concernant les comparaisons entre les patients mutés et non mutés pour le gène *ARMC5*, les paramètres étudiés restent fragiles au vu du faible effectif obtenu. Les analyses entre ces deux groupes montrent que le cortisol matinal après freinage minute était plus élevé chez les patients mutés. Ces résultats sont concordants avec les principales études (71,72,110) traitant du sujet. Il existe dans ces études, un syndrome clinique et biologique plus franc et plus important lors de la présence de la mutation. Dans notre cohorte de patients, nos autres paramètres hormonaux ne montraient néanmoins, pas de différence significative. En outre il existait des valeurs post Synacthène de la 17OHP plus basse chez les patients mutés alors que ces données ne sont pas retrouvées dans la littérature (71).

L'étude des concentrations circulantes de la 17OHP a montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les taux de base entre les patients HMBS et les patients contrôles. En revanche la stimulation par le Synacthène montrait une réponse exagérée chez plus de la moitié des patients. Cette donnée implique qu'il existe une forte prévalence de cette anomalie hormonale dans cette population. Libé et coll. (38) montrait également une forte prévalence de cette anomalie bien que le seuil arbitraire de comparaison choisi de 10 ng/ml soit différent. Cette concordance reflète l'existence dans cette population d'anomalie qualitative de la stéroïdogénèse suggérant qu'il existe un déficit en 21 hydroxylase dans le tissu surrénalien de ces patients.

La présence d'une corrélation significative entre le pic de 17OHP et la taille des surrénale dans notre population renforce cette origine qualitative. En outre lors de la comparaison, des bilans hormonaux avant et après surrénalectomie surrénale montre une diminution significative de la 17OHP lors du test au Synacthène. et un retour de la cyclicité de l'ACTH. Ces arguments sont encore en faveur d'une origine tumorale de l'anomalie du pic de 17OHP.

Dans la mesure où un certain nombre de patients avait des réponses de la 17OHP nettement supérieures aux valeurs retrouvées dans les hyperplasies congénitales des surrénales à révélation tardive (92), nous avons voulu évaluer le statut génétique de ces malades concernant le gène *CYP21A2*. Cette information était d'autant plus importante puisqu'aucune étude préalable n'avait étudié ce paramètre auparavant dans cette population. L'analyse génétique dans notre population n'a été réalisé que chez une minorité de nos patients. Nous montrons dans notre étude qu'un nombre important de patients (près de la moitié) est muté hétérozygote pour le gène *CYP21A2*. Cette proportion est nettement supérieure à la prévalence dans la population générale française estimée à 1/60 (92). Nous n'avons pas mis cependant en évidence de différence significative entre le pic de 17OHP après Synacthène entre les groupes mutés et non mutés. Cet argument suggère à nouveau que la réponse de la 17OHP exagérée serait liée à des anomalies somatiques plutôt que des anomalies germinales. Nous n'avons pas mis non plus en évidence de différence significative concernant les autres données anthropométriques, morphologiques ou hormonales.

Ce travail avait des limites. L'étude était rétrospective et son caractère bi centrique rend l'analyse des différents dosages plus complexes. La période d'inclusion des patients était étalée dans le temps. L'analyse en sous-groupes reste sur des échantillons très réduits. Ainsi les données concernant les patients porteurs de mutations *ARMC5* sont probablement biaisées par l'effectif réduit.

De même les analyses génétiques restent sous-évaluées. La moitié des patients n'était pas génotypé pour *ARMC5* et seul un quart de nos patients avait eu une analyse pour *CYP21A2*.

Toutefois notre étude a le mérite d'avoir permis l'analyse d'une population conséquente de patients atteints d'HMBS et de pouvoir caractériser la sécrétion de la 17OHP chez ces patients.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

En conclusion, nous avons mis en évidence dans une série significative qu'il existait une anomalie de la 17 hydroxyprogestérone lors du test au Synacthène chez les patients atteints d'hyperplasies macronodulaire des surrénales. Ces résultats montrent qu'une élévation de la 17OHP lors d'un test au Synacthène n'est plus réservé exclusivement aux hyperplasies congénitales des surrénales. Il convient désormais au cours de la découverte d'une d'hyperplasie des surrénales d'évoquer l'hyperplasie macronodulaire lors de la présence d'une élévation de la 17OHP après Synacthène.

Nous avons par ailleurs pour la première fois mis en évidence dans un sous-groupe de patients qu'il existait une prévalence de mutations hétérozygotes pour le gène *CYP21A2* sans en connaître l'impact sur la physiopathologie. En effet dans notre population, la mutation ne semble pas influencer les sécrétions hormonales dans cette maladie.

Il convient de confirmer ce résultat sur un plus grand nombre de patients avant de pouvoir déterminer la prévalence de cette mutation. Il serait intéressant de rechercher la présence de mutations somatiques au sein des nodules surrénaux dans ces hyperplasies surrénales. L'ensemble des résultats pourrait déboucher sur de nouvelles pistes dans la compréhension de la physiopathologie de l'hyperplasie macronodulaire des surrénales.

1. Styne DM. Disorders of the Adrenal Gland. In: *Pediatric Endocrinology*. 2016. p. 233-61.
2. Li Q, Johansson H, Grimelius L. Innervation of human adrenal gland and adrenal cortical lesions. *Virchows Arch*. déc 1999;435(6):580-9.
3. Stocco DM. A Star Search: Implications in Controlling Steroidogenesis1. *Biology of Reproduction*. févr 1997;56(2):328-36.
4. Han TS, Walker BR, Arlt W, Ross RJ. Treatment and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol*. févr 2014;10(2):115-24.
5. Uhlenhaut NH, Barish GD, Yu RT, Downes M, Karunasiri M, Liddle C, et al. Insights into Negative Regulation by the Glucocorticoid Receptor from Genome-wide Profiling of Inflammatory Cistromes. *Molecular Cell*. janv 2013;49(1):158-71.
6. Zhou H, Cooper MS, Seibel MJ. Endogenous Glucocorticoids and Bone. *Bone Res*. 2013;1(2):107-19.
7. Trementino L, Arnaldi G, Appolloni G, Daidone V, Scaroni C, Casonato A, et al. Coagulopathy in Cushing's Syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92(1):55-9.
8. Biolo G, Toigo G, Ciocchi B, Situlin R, Iscra F, Gullo A, et al. Metabolic response to injury and sepsis: changes in protein metabolism. *Nutrition*. sept 1997;13(9 Suppl):52S-57S.
9. Arlt W, Haas J, Callies F, Reincke M, Bler DH, Oettel M, et al. Biotransformation of Oral Dehydroepiandrosterone in Elderly Men: Significant Increase in Circulating Estrogens. 1999;84(6):7.
10. Winters SJ, éditeur. *Male hypogonadism: basic, clinical, and therapeutic principles*. Totowa, N.J: Humana Press; 2004. 396 p.
11. Weryha G, Angelousi A, Diehdiou D, Cuny T. Androgènes et os. *La Presse Médicale*. févr 2014;43(2):180-5.
12. Catena C, Colussi G, Brosolo G, Novello M, Sechi L. Aldosterone and Left Ventricular Remodeling. *Horm Metab Res*. 13 nov 2015;47(13):981-6.
13. Colao A, Boscaro M, Ferone D, Casanueva FF. Managing Cushing's disease: the state of the art. *Endocrine*. sept 2014;47(1):9-20.
14. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *The Lancet*. août 2015;386(9996):913-27.
15. Guignat L, Bertherat J. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European perspective. *European Journal of Endocrinology*. juill 2010;163(1):9-13.
16. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 mai 2008;93(5):1526-40.

17. Philippon M, Castinetta F, Bruea T. Cushing's disease with negative imaging in adults. *Ann Endocrinol (Paris)*. oct 2013;74 Suppl 1:S23-32.
18. Young J. Sécrétion ectopique d'ACTH / cushing paranéoplasique : défis diagnostiques et thérapeutiques. Journées Guéritée, mises au point cliniques d'Endocrinologie. 2015;
19. Young J, Deneux C, Grino M, Oliver C, Chanson P, Schaison G. Pitfall of Petrosal Sinus Sampling in a Cushing's Syndrome Secondary to Ectopic Adrenocorticotropin- Corticotropin Releasing Hormone (ACTH-CRH) Secretion. 1998;83(2):4.
20. Alexandraki KI, Grossman AB. Therapeutic Strategies for the Treatment of Severe Cushing's Syndrome. *Drugs*. mars 2016;76(4):447-58.
21. Linton EA, Lowry PJ. Corticotrophin releasing factor in man and its measurement : a review. *Clin Endocrinol*. août 1989;31(2):225-49.
22. Tabarin A. Pièges diagnostiques de la maladie de Cushing. 2000;61:13.
23. Yanovski JA, Cutler GB, Chrousos GP, Nieman LK. The Dexamethasone-Suppressed Corticotropin-Releasing Hormone Stimulation Test Differentiates Mild Cushing's Disease from Normal Physiology. 1998;83(2):5.
24. Lefebvre H, Thomas M, Duparc C, Bertherat J, Louiset E. Role of ACTH in the Interactive/Paracrine Regulation of Adrenal Steroid Secretion in Physiological and Pathophysiological Conditions. *Front Endocrinol*. juill 2016;7.
25. Socin HV, Bataille Y, Meurisse N, Flandroy P, Stevenaert A, Beckers A. Le cathétérisme bilatéral des sinus pétreux avec dosages multihormonaux dans la maladie de Cushing. 2002;63:8.
26. Espiard S, Bertherat J. The genetics of adrenocortical tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. juin 2015;44(2):311-34.
27. Berthon A, Martinez A, Bertherat J, Val P. Wnt/ β -catenin signalling in adrenal physiology and tumour development. *Mol Cell Endocrinol*. 31 mars 2012;351(1):87-95.
28. Wu L, Xie J, Jiang L, Su T, Ye L, Zhou W, et al. Feminizing Adrenocortical Carcinoma: The Source of Estrogen Production and the Role of Adrenal-Gonadal Dedifferentiation. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 2018;103(10):3706-13.
29. Stratakis CA, Sarlis N, Kirschner LS, Carney JA, Doppman JL, Nieman LK, et al. Paradoxical Response to Dexamethasone in the Diagnosis of Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease. *Ann Intern Med*. 19 oct 1999;131(8):585.
30. Malchoff CD, Malchoff DM. Glucocorticoid resistance in humans. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. avr 1995;6(3):89-95.
31. Vitellius G, Trabado S, Bouligand J, Delemer B, Lombès M. Pathophysiology of Glucocorticoid Signaling. *Annales d'Endocrinologie*. juin 2018;79(3):98-106.
32. Kirschner MA, Powell RD, Lipsett MB. Cushing's Syndrome: Nodular Cortical Hyperplasia of Adrenal Glands with Clinical and Pathological Features Suggesting Adrenocortical Tumor. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. oct 1964;24(10):947-55.

33. Louiset E, Duparc C, Young J, Renouf S, Nomigni MT, Boutelet I, et al. Intraadrenal Corticotropin in Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia. *The New England Journal of Medicine*. 2013;12.
34. Lacroix A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. avr 2009;23(2):245-59.
35. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. mai 2006;367(9522):1605-17.
36. Findlay JC, Sheeler LR, Engeland WC, Aron DC. Familial adrenocorticotropin-independent Cushing's syndrome with bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *None*. janv 1993;76(1):189-91.
37. De Venanzi A, Alencar GA, Bourdeau I, Fragoso MCBV, Lacroix A. Primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia: Current Opinion in *Endocrinology & Diabetes and Obesity*. juin 2014;21(3):177-84.
38. Libé R, Coste J, Guignat L, Tissier F, Lefebvre H, Barrande G, et al. Aberrant cortisol regulations in bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a frequent finding in a prospective study of 32 patients with overt or subclinical Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology*. juill 2010;163(1):129-38.
39. Mete O, Duan K. The Many Faces of Primary Aldosteronism and Cushing Syndrome: A Reflection of Adrenocortical Tumor Heterogeneity. *Front Med*. 12 mars 2018;5:54.
40. Sasano H, Suzuki T, Nagura H. ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia: immunohistochemical and in situ hybridization studies of steroidogenic enzymes. *Mod Pathol*. févr 1994;7(2):215-9.
41. Ruggiero C, Lalli E. Impact of ACTH Signaling on Transcriptional Regulation of Steroidogenic Genes. *Front Endocrinol*. mars 2016;7.
42. Schorr I, Ney RL. Abnormal hormone responses of an adrenocortical cancer adenylyl cyclase. *J Clin Invest*. juin 1971;50(6):1295-300.
43. Hamet P, Larochelle P, Franks DJ, Cartier P, Bolte E. Cushing syndrome with food-dependent periodic hormonogenesis. *Clin Invest Med*. nov 1987;10(6):530-3.
44. Reznik Y, Allali-Zerah V, Chayvialle JA, Leroyer R, Leymarie P, Travert G, et al. Food-Dependent Cushing's Syndrome Mediated by Aberrant Adrenal Sensitivity to Gastric Inhibitory Polypeptide. 1992.
45. Lacroix A. Gastric Inhibitory Polypeptide-Dependent Cortisol Hypersecretion — A New Cause of Cushing's Syndrome | *NEJM*. 1992.
46. Assie G, Louiset E, Sturm N, René-Corail F, Groussin L, Bertherat J, et al. Systematic Analysis of G Protein-Coupled Receptor Gene Expression in Adrenocorticotropin-Independent Macronodular Adrenocortical Hyperplasia Identifies Novel Targets for Pharmacological Control of Adrenal Cushing's Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. oct 2010;95(10):E253-62.
47. Bertherat J, Contesse V, Louiset E, Barrande G, Duparc C, Groussin L, et al. In Vivo and in Vitro Screening for Illegitimate Receptors in Adrenocorticotropin-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia Causing Cushing's Syndrome: Identification of Two Cases of Gonadotropin/Gastric

- Inhibitory Polypeptide-Dependent Hypercortisolism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. mars 2005;90(3):1302-10.
48. Gagliardi L, Hotu C, Casey G, Braund WJ, Ling K-H, Dodd T, et al. Familial vasopressin-sensitive ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia (VPs-AIMAH): clinical studies of three kindreds. *Clinical Endocrinology*. juin 2009;70(6):883-91.
 49. Lacroix A, Tremblay J, Touyz RM, Deng LY, Lariviere R, Cusson JR, et al. Abnormal Adrenal and Vascular Responses to Vasopressin Mediated by a V1-Vasopressin Receptor in a Patient with Adrenocorticotropin-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia, Cushing's Syndrome, and Orthostatic Hypotension. 1997;82(8):9.
 50. Lacroix A, Mircescu H, Harriet P. Clinical Evaluation of the Presence of Abnormal Hormone Receptors in Adrenal Cushing's Syndrome. *The Endocrinologist*. févr 1999;9(1):9.
 51. Cartier D, Lihmann I, Parmentier F, Bastard C, Bertherat J, Caron P, et al. Overexpression of Serotonin 4 Receptors in Cisapride-Responsive Adrenocorticotropin-Independent Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia Causing Cushing's Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. janv 2003;88(1):248-54.
 52. Louiset E, Duparc C, Groussin L, Gobet F, Desailly R, Barrande G, et al. Abnormal Sensitivity to Glucagon and Related Peptides in Primary Adrenal Cushing's Syndrome. *Horm Metab Res*. juill 2014;46(12):876-82.
 53. Lacroix A, Tremblay J, Rousseau G, Bouvier M, Hamet P. Propranolol therapy for ectopic beta-adrenergic receptors in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. nov 1997;337(20):1429-34.
 54. Louiset E, Contesse V, Groussin L, Cartier D, Duparc C, Perraudin V, et al. Expression of vasopressin receptors in ACTH-independent macronodular bilateral adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome: molecular, immunohistochemical and pharmacological correlates. *Journal of Endocrinology*. oct 2007;196(1):1-9.
 55. Ghorayeb NE, Bourdeau I, Lacroix A. Multiple aberrant hormone receptors in Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology*. oct 2015;173(4):M45-60.
 56. Lefebvre H, Duparc C, Chartrel N, Jegou S, Pellerin A, Laquerriere A, et al. Intraadrenal Adrenocorticotropin Production in a Case of Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia Causing Cushing's Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. juill 2003;88(7):3035-42.
 57. Lecoq A-L, Stratakis CA, Viengchareun S, Chaligné R, Tosca L, Deméocq V, et al. Adrenal GIPR expression and chromosome 19q13 microduplications in GIP-dependent Cushing's syndrome. :12.
 58. Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, Niccoli P, Cardot-Bauters C, Rohmer V, et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines database. *European Journal of Endocrinology*. févr 2012;166(2):269-79.
 59. Gaujoux S, Pinson S, Gimenez-Roqueplo A-P, Amar L, Ragazzon B, Launay P, et al. Inactivation of the APC Gene Is Constant in Adrenocortical Tumors from Patients with Familial Adenomatous Polyposis but Not Frequent in Sporadic Adrenocortical Cancers. *Clin Cancer Res*. 1 nov 2010;16(21):5133-41.
 60. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al. Adrenal Nodular Hyperplasia in Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer. *Journal of Urology*. févr 2013;189(2):430-5.

61. Vaczlavik A, Vaduva P, Bouys L, Neou M, Septier A, Heurtier V, et al. Genetic predisposition to Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia (PBMAH): next generation sequencing ARMC5, NR3C1 (glucocorticoid receptor) and PDE11A4 (phosphodiesterase 11) in 389 patients. In BioScientifica; 2019.
62. Thiel A, Reis A-C, Haase M, Goh G, Schott M, Willenberg HS, et al. PRKACA mutations in cortisol-producing adenomas and adrenal hyperplasia: a single-center study of 60 cases. *European Journal of Endocrinology*. juin 2015;172(6):677-85.
63. Calebiro D, Hannawacker A, Lyga S, Bathon K, Zabel U, Ronchi C, et al. PKA catalytic subunit mutations in adrenocortical Cushing's adenoma impair association with the regulatory subunit. *Nat Commun*. 5 déc 2014;5:5680.
64. Calebiro D, Di Dalmazi G, Bathon K, Ronchi CL, Beuschlein F. cAMP signaling in cortisol-producing adrenal adenoma. *Eur J Endocrinol*. oct 2015;173(4):M99-106.
65. Lambert AS, Rothenbuhler A, Durand P, Bougneres P. Severe Neonatal Cushing Syndrome with Multi-Organ McCune Albright Manifestations. In *European Society for Paediatric Endocrinology*; 2016.
66. Paris F, Philibert P, Lumbroso S, Servant N, Kalfa N, Sultan C. Isolated Cushing's syndrome: an unusual presentation of McCune-Albright syndrome in the neonatal period. *Horm Res*. 2009;72(5):315-9.
67. Almeida MQ, Azevedo MF, Xekouki P, Bimpaki EI, Horvath A, Collins MT, et al. Activation of cyclic AMP signaling leads to different pathway alterations in lesions of the adrenal cortex caused by germline PRKAR1A defects versus those due to somatic GNAS mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 2012;97(4):E687-693.
68. Vezzosi D, Libé R, Baudry C, Rizk-Rabin M, Horvath A, Levy I, et al. Phosphodiesterase 11A (PDE11A) gene defects in patients with acth-independent macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH): functional variants may contribute to genetic susceptibility of bilateral adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2012;97(11):E2063-2069.
69. Swords FM, Noon LA, King PJ, Clark AJL. Constitutive activation of the human ACTH receptor resulting from a synergistic interaction between two naturally occurring missense mutations in the MC2R gene. *Mol Cell Endocrinol*. janv 2004;213(2):149-54.
70. Assié G, Libé R, Espiard S, Rizk-Rabin M, Guimier A, Luscap W, et al. ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. nov 2013;369(22):2105-14.
71. Espiard S, Drougat L, Libé R, Assié G, Perlemoine K, Guignat L, et al. ARMC5 Mutations in a Large Cohort of Primary Macronodular Adrenal Hyperplasia: Clinical and Functional Consequences. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. juin 2015;100(6):E926-35.
72. Faucz FR, Zilbermint M, Lodish MB, Szarek E, Trivellin G, Sinaii N, et al. Macronodular Adrenal Hyperplasia due to Mutations in an Armadillo Repeat Containing 5 (ARMC5) Gene: A Clinical and Genetic Investigation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. juin 2014;99(6):E1113-9.
73. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. avr 1971;68(4):820-3.

74. Drougat L, Espiard S, Bertherat J. Genetics of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a model for early diagnosis of Cushing's syndrome? *European Journal of Endocrinology*. oct 2015;173(4):M121-31.
75. Berthon A, Fauz F, Bertherat J, Stratakis CA. Analysis of ARMC5 expression in human tissues. *Molecular and Cellular Endocrinology*. févr 2017;441:140-5.
76. Hu Y, Lao L, Mao J, Jin W, Luo H, Charpentier T, et al. Armc5 deletion causes developmental defects and compromises T-cell immune responses. *Nat Commun*. avr 2017;8(1):13834.
77. Alencar GA, Lerario AM, Nishi MY, Mariani BM de P, Almeida MQ, Tremblay J, et al. ARMC5 Mutations Are a Frequent Cause of Primary Macronodular Adrenal Hyperplasia. *None*. août 2014;99(8):E1501-9.
78. Nussdorfer GG. Paracrine control of adrenal cortical function by medullary chromaffin cells. *Pharmacol Rev*. déc 1996;48(4):495-530.
79. Suda T, Tomori N, Tozawa F, Demura H, Shizume K, Mouri T, et al. Immunoreactive corticotropin and corticotropin-releasing factor in human hypothalamus, adrenal, lung cancer, and pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. mai 1984;58(5):919-24.
80. Pereira MAA, Araújo RS, Bisi H. Síndrome de Cushing associada à hiperplasia macronodular das adrenais: apresentação de um caso e revisão da literatura. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. déc 2001;45(6):619-27.
81. Ricarte Filho JCM, Kimura ET. MicroRNAs: novel class of gene regulators involved in endocrine function and cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. déc 2006;50(6):1102-7.
82. Bimpaki EI, Iliopoulos D, Moraitis A, Stratakis CA. MicroRNA signature in massive macronodular adrenocortical disease and implications for adrenocortical tumorigenesis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. juin 2010;72(6):744-51.
83. Vassiliadi DA, Tsagarakis S. Diagnosis and management of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Endocrine-Related Cancer*. oct 2019;26(10):R567-81.
84. Lacroix A, N'Diaye N, Tremblay J, Hamet P. Ectopic and Abnormal Hormone Receptors in Adrenal Cushing's Syndrome. 2001;22(1):36.
85. Alencar GA, Fragoso V, Mendonca BB, Lerario AM. 18F-FDG-PET/CT Imaging of ACTH-Independent Macronodular Adrenocortical Hyperplasia (AIMAH) Demonstrating Increased 18F-FDG Uptake. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;2.
86. Cohan P, East HE, Galati S-J, Mercado JU, Lim PJ, Lamerson M, et al. Mifepristone Treatment in Four Cases of Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia (BMAH). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. mai 2019;jc.2018-02638.
87. Debillon E, Velayoudom-Cephise F, Salenave S, Caron P, Chaffanjon P, Wagner T, et al. Unilateral Adrenalectomy as a First-Line Treatment of Cushing's Syndrome in Patients With Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. déc 2015;100(12):4417-24.
88. Di Dalmazi G, Reincke M. Adrenal Surgery for Cushing's Syndrome: An Update. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(2):385-94.

89. Albiger NM, Regazzo D, Iacobone M, Scaroni C. Different therapeutic options in patients with Cushing's syndrome due to bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Minerva Endocrinol.* mai 2019;44(2).
90. Samara-Boustani D, Bachelot A, Pinto G, Thibaud E, Polak M, Touraine P. Blocs enzymatiques précoces de la surrénale. *EMC - Endocrinologie - Nutrition.* janv 2008;5(1):1-20.
91. Falhammar H, Wedell A, Nordenström A. Biochemical and genetic diagnosis of 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine.* nov 2015;50(2):306-14.
92. Morel Y, Tardy V, Costa J-M, David M. Déficit en 21-hydroxylase : nouvelles démarches déduites des études moléculaires. 2003;64:15.
93. Almeida MQ, Stratakis CA. Carney complex and other conditions associated with micronodular adrenal hyperplasias. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* déc 2010;24(6):907-14.
94. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* mai 2016;101(5):1889-916.
95. Bouknani N, Bentaleb D, Belgadir H, Amriss O, Moussali N, Elbenna N. Tuberculose surrénalienne bilatérale: à propos d'un cas. *Pan Afr Med J.* 2018;29.
96. Lam KY, Lo CY. A critical examination of adrenal tuberculosis and a 28-year autopsy experience of active tuberculosis. *Clin Endocrinol.* mai 2001;54(5):633-9.
97. McMurry JF, Long D, McClure R, Kotchen TA. Addison's disease with adrenal enlargement on computed tomographic scanning. *The American Journal of Medicine.* août 1984;77(2):365-8.
98. Neumann HPH, Gimm O, Zerres K. Germ-Line Mutations in Nonsyndromic Pheochromocytoma. *The New England Journal of Medicine.* 2002;8.
99. Bourdeau I, Ghorayeb NE, Gagnon N, Lacroix A. Differential diagnosis, Investigation and Therapy of Bilateral Adrenal Incidentalomas. 2018;35.
100. Tallis PH, Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal insufficiency due to bilateral adrenal metastases – A systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* mai 2019;5(5):e01783.
101. Griniatsos JE, Dimitriou N, Zilos A, Sakellariou S, Evangelou K, Kamakari S, et al. Bilateral adrenocortical carcinoma in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and a novel mutation in the MEN1 gene. *World J Surg Onc.* déc 2011;9(1):6.
102. Malayeri AA, Zaheer A, Fishman EK, Macura KJ. Adrenal masses: contemporary imaging characterization. *J Comput Assist Tomogr.* août 2013;37(4):528-42.
103. Zattoni D, Balzarotti R, Rosso R. The management of bilateral myelolipoma: Case report and review of the literature. *International Journal of Surgery Case Reports.* 2015;12:31-6.
104. Udobi KF, Childs EW. Adrenal crisis after traumatic bilateral adrenal hemorrhage. *J Trauma.* sept 2001;51(3):597-600.
105. Caron P, Fortenfant FO, Otal P, Suc J-M. Definitive Adrenal Insufficiency Due to Bilateral Adrenal Hemorrhage and Primary Antiphospholipid Syndrome. 1998;3.

106. Asherson RA, Hughes GR. Hypoadrenalism, Addison's disease and antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol.* janv 1991;18(1):1-3.
107. Laurent C, Casasnovas O, Martin L, Petit J-M. Primary Adrenal Lymphoma: presentation, management & prognosis. 2016;26.
108. Kamenický P, Blanchard A, Lamaziere A, Piedvache C, Donadille B, Duranteau L, et al. Cortisol and aldosterone responses to hypoglycemia and Na depletion in women with non-classic 21-hydroxylase deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* sept 2019;
109. Buitenwerf E, Berends AMA, van Asselt ADI, Korteweg T, Greuter MJW, Veeger NJM, et al. Diagnostic Accuracy of Computed Tomography to Exclude Pheochromocytoma: A Systematic Review, Meta-analysis, and Cost Analysis. *Mayo Clin Proc.* sept 2019;
110. Espiard PS. Génétique de l'hyperplasie macronodulaire des surrénales : identification et caractérisation du gène ARMC5. 2016;194.

Tableau 7 : Description des méthodes de dosage pour la 17OHP, le CLU, le Cortisol, l'ACTH et le SDHEA dans les centres cliniques principaux.

	Hôpital Bicêtre	Hôpital Rouen
17OHP		
Normes (ng/mL)		
Femmes	1,7-3,1	1-4
Hommes	1-2	<2,5
Méthode de dosage	RIA	RIA
Sensibilité (ng/mL)	0,01	1,9
CV intra-essais (%) (UI/L)	7,8 (0,9)	3 (0,54)
CV inter-essais (%) (UI/L)	12 (1)	3 (0,54)
CLU		
	Avant 2011	Après 2011
Normes (µg/L)	16-80	16-80
Méthode de dosage	RIA	ICL
Sensibilité (µg/L)	2	5
CV intra-essais (%) (µg/L)	4,5 (22)	8,1 (39)
CV inter-essais (%) (µg/L)	5,5 (22)	10,1 (39)
Cortisol		
Normes (ng/mL)	90-230	87-220
Méthode de dosage	ECL	ECL
Sensibilité (ng/mL)	2	0,56
CV intra-essais (%) (ng/mL)	7,4 (33,5)	2,4 (108)
CV inter-essais (%) (ng/mL)	7,5 (195,8)	3,4 (246,5)
ACTH		
Normes (pg/mL)	10-50	10-48
Méthode de dosage	ECL	ECL
Sensibilité (pg/mL)	5	1
CV intra-essais (%) (pg/mL)	9,4 (14)	2,4 (23)
CV inter-essais (%) (pg/mL)	7,4 (15,6)	2 (48)
SDHEA		
Normes (ng/mL)		
Hommes	800-4500	597-5616
Femmes cyclées	350-4000	330-3395
Femmes Ménopausées	200-1500	616-1241
Méthode de dosage	EIA	ECL
Sensibilité (ng/mL)	30	7
CV intra-essais (%) (ng/mL)	9,8 (520)	5,8 (489)
CV inter-essais (%) (ng/mL)	13 (520)	5,8 (489)

RIA : Radioimmunométrie. ECL : Electrochimiluminescence. ICL : Immunochimiluminescence.
EIA : Immunométrie enzymatique. CV: Coefficient de variation.

Bilateral macronodular adrenal hyperplasia (BMAH) is a very heterogeneous pathology. This disease results in an increased volume of the adrenal glands in which nodules can sometimes be individualized. Several pathological mechanisms such as the overactivation of the cAMP / PKA signaling pathway, presence of illegitimate G protein-coupled receptors or paracrine ACTH secretion by adrenal nodules have been demonstrated. Germline and somatic mutations of the *ARMC5* gene have proven to be an element that can contribute to the development of adrenal hypertrophy and nodules' formation. Biologically, an ACTH-dependent Cushing's syndrome may occur and is most often subclinical. Furthermore, other adrenal steroid increases including 17 OH progesterone (17OHP) have been demonstrated in the evaluation of hospital patients.

Our retrospective study aimed to analyze in a significant series of patients with BMAH, the prevalence of 17OHP's abnormalities as well as try to characterize determinants (morphological or genetic) that can induce them.

From January 2008 to August 2019, 52 patients with BMAH from Bicêtre and Rouen University Hospitals were included. They were thereafter compared to 31 control subjects. Cortisol after 1-mg overnight dexamethasone suppression test was disrupted in 71% of cases. 17OHP was significantly higher after Synacthen test in BMAH than in controls ($p < 0.0001$). This elevation was positively correlated with adrenal size ($\rho = 0.29$, $p = 0.04$). This parameter was corrected after unilateral adrenalectomy ($p < 0.005$). Genetically, more heterozygous mutations of *CYP21A2* gene were found. This increase was not correlated with significant hormonal differences. Due to a small number of patients, we could not characterize the *ARMC5* mutated patients.

This study demonstrates that there is an increase in 17OHP's secretion after Synacthen test related to the tumor mass in BMAH. This anomaly is therefore no longer exclusively found in congenital adrenal hyperplasias. In addition, we should confirm our results for heterozygous *CYP21A2* mutations in a larger cohort. Additional immunohistochemical analyzes could be performed to verify the presence of the mutation in the hyperplastic adrenal glands in order to explore a possible role in the pathophysiology of this disease.

336 words

Key words : Bilateral macronodular adrenal hyperplasia, 17 hydroxyprogesterone, Synacthen test, *CYP21A2* gene , congenital adrenal hyperplasia

L'hyperplasie macronodulaire des surrénales (HMBS) est une pathologie très hétérogène. Cette maladie se traduit par une augmentation du volume des surrénales au sein desquelles on peut parfois individualiser des nodules. Plusieurs mécanismes pathologiques comme la suractivation de la voie de signalisation cellulaire AMPc/PKA, la présence de récepteurs illégitimes couplés à une protéine G ou la sécrétion d'ACTH de manière paracrine par les nodules surrénaux ont été mis en évidence. La présence de la mutation germinale et somatique du gène *ARMC5* s'avère être un élément pouvant contribuer au développement de l'hypertrophie des surrénales ainsi qu'à la formation des nodules. Sur le plan sécrétoire, il peut exister un syndrome de Cushing ACTH dépendant le plus souvent infraclinique. D'autres augmentations de stéroïdes surrénaux dont la 17 OH progestérone (17OHP) ont été mis en évidence lors de l'évaluation des patients en milieu hospitalier.

Notre étude rétrospective avait pour objectif d'analyser dans une série significative de patients HMBS, la prévalence des anomalies de la 17OHP et d'essayer de caractériser des déterminants (morphologiques ou génétiques) pouvant les induire.

Nous avons donc inclus sur les sites du CHU de Bicêtre et de Rouen, de janvier 2008 à août 2019, 52 patients HMBS et les avons comparés à 31 sujets contrôles. Le cortisol à 8h après freinage standard était perturbé dans 71% des cas. La 17OHP était significativement plus élevée après Synacthène chez les HMBS que chez les contrôles ($p < 0,0001$). Cette élévation était corrélée positivement à la taille des surrénales ($\rho = 0,29$; $p = 0,04$). Ce paramètre se corrigeait après surrénalectomie unilatérale ($p < 0,005$). Sur le plan génétique, nous avons mis en évidence la présence de mutations hétérozygotes plus importantes pour le gène *CYP21A2*. Cette augmentation n'était pas corrélée à des différences significatives sur le plan hormonal. Du fait d'un trop faible effectif, nous n'avons pas pu caractériser les patients mutés *ARMC5*.

Cette étude démontre qu'il existe une augmentation de la sécrétion de la 17OHP lors d'un test au Synacthène en lien avec la masse tumorale dans les HMBS. Cette anomalie n'est donc pas uniquement retrouvée dans les hyperplasies congénitales des surrénales. Il conviendrait par ailleurs de confirmer sur une plus grande cohorte nos résultats concernant les mutations hétérozygotes de *CYP21A2*. Des analyses complémentaires par immunohistochimie pourraient être réalisées afin de vérifier la présence de la mutation au sein des surrénales hyperplasiques afin d'envisager un rôle dans la physiopathologie de cette maladie.

394 mots

Mots-clés : Hyperplasie macronodulaire des surrénales, 17 hydroxyprogestérone, test au Synacthène, gène *CYP21A2*, hyperplasie congénitale des surrénales