



HAL
open science

Intérêt de la mesure de l'adrénaline dans le cathétérisme des veines surrénaliennes pour le diagnostic de latéralisation de l'hyperaldostéronisme primaire

Éléa Duparc

► **To cite this version:**

Éléa Duparc. Intérêt de la mesure de l'adrénaline dans le cathétérisme des veines surrénaliennes pour le diagnostic de latéralisation de l'hyperaldostéronisme primaire. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03406160

HAL Id: dumas-03406160

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03406160v1>

Submitted on 27 Oct 2021

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2021

**INTÉRÊT DE LA MESURE DE L'ADRÉNALINE DANS LE CATHÉTÉRISME DES VEINES
SURRÉNALIENNES POUR LE DIAGNOSTIC DE LATÉRALISATION DE
L'HYPERALDOSTÉRONISME PRIMAIRE**

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ : ENDOCRINOLOGIE-DIABÉTOLOGIE-NUTRITION

Mme Éléa DUPARC

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE
Le 07 octobre 2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Prof. Olivier CHABRE (directeur de thèse)

Membres :

M. le Prof. Philippe CHAFFANJON

Mme la Dr. Marie MULLER

M. le Prof. Olivier ORMEZZANO

M. le Dr. Mathieu RODIÈRE

Mme la Prof. Nathalie STURM

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2020-2021

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérard	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
 PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
 MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
 PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine
 PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
 MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

TABLE DES MATIÈRES

I. Résumé	8
II. Abstract	10
III. Introduction	12
1) Hyperaldostéronisme primaire : diagnostic positif.....	12
2) Latéralisation des HAP : cathétérisme des veines surrenaliennes (CVS)	13
3) Remise en cause du CVS : l'étude Spartacus	16
4) Normalisation de l'aldostérone par l'adrénaline	17
IV. Matériel et méthodes	18
1) Critères d'inclusion et d'exclusion.....	18
2) Modalités d'information et de traçabilité de la non-opposition/opposition.....	18
3) Analyse des résultats et tests statistiques	19
4) Critères diagnostiques de l'HAP	20
5) Cathétérisme des veines surrenaliennes.....	21
6) Histologie et immunohistochimie	22
7) Statut tensionnel postopératoire.....	27
V. Résultats	28
1) Premier cas discordant identifié	28
2) Flow Chart.....	30
3) Histologie	32
4) Description des tumeurs : poids et taille	32
5) Corrélation entre le rapport ILA / ILC et la taille de la tumeur	33
6) Immunohistochimie	34
7) Statut tensionnel postopératoire.....	42
8) Rémission de l'hyperaldostéronisme primaire	44
VI. Discussion	47
VII. Conclusion	51
VIII. Annexes	52
1) Protocoles d'immunohistochimie pour les 3 anticorps utilisés.....	52
2) Immunohistochimie : complément	53
IX. Bibliographie	54
X. Serment d'Hippocrate	56
XI. Remerciements	57

Abréviations

HAP	Hyperaldostéronisme primaire
HTA	Hypertension artérielle
RAR	Rapport aldostérone sur rénine
ARM	Antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes
TDM	Tomodensitométrie
ASA	Adénomes sécrétant de l'aldostérone
CVS	Cathétérisme des veines surrenaliennes
IS	Index de sélectivité
IL	Index de latéralisation
ILC	Index de latéralisation avec normalisation par cortisol
ILA	Index de latéralisation avec normalisation par adrénaline
ZG	Zone glomérulée
ZF	Zone fasciculée
ZR	Zone réticulée

I. Résumé

Contexte : Pour identifier les patients porteurs d'un hyperaldostéronisme primaire (HAP) latéralisé et candidats à une surrénalectomie unilatérale, le cathétérisme des veines surrénales (CVS) est considéré comme supérieur à la tomodensitométrie (TDM). Le diagnostic de latéralisation du CVS repose sur la normalisation des taux d'aldostérone des veines surrénales par le cortisol.

Cependant il est établi que certains adénomes surrénaux responsables d'HAP sécrètent non seulement de l'aldostérone mais également du cortisol, ce qui pourrait théoriquement fausser la signification de la normalisation de l'aldostérone par le cortisol au cours du CVS.

Objectif : Nous avons évalué l'intérêt d'une normalisation de l'aldostérone par l'adrénaline pour la détermination du gradient latéral du CVS.

Méthodes et patients : 78 patients porteurs d'un HAP ont bénéficié d'une TDM et d'un CVS sélectif dans les deux veines surrénales, avec mesure simultanée de l'aldostérone, cortisol et adrénaline. Une surrénalectomie unilatérale a été réalisée chez 34 patients au total dont 28 présentant un gradient latéral supérieur à 4 basé soit sur les rapports aldostérone/cortisol soit sur les rapports aldostérone/adrénaline. Six patients ne présentant pas de gradient latéral ont également été opérés sur la base du scanner, CVS non latéralisé : Groupe A. L'analyse histologique des surrénales opérées et une évaluation du bénéfice tensionnel de la chirurgie ont été réalisées.

Résultats : Sur les 28 patients opérés et présentant une latéralisation du gradient, 21 patients montraient des latéralisations normalisées par le cortisol et l'adrénaline concordantes (Groupe B) ; 5 patients une latéralisation uniquement avec la normalisation par l'adrénaline (Groupe C) ; 2 patients une latéralisation uniquement avec la normalisation par le cortisol (Groupe D)

La taille médiane des adénomes des patients du groupe C (20 mm) était plus grande que celle du groupe B (10 mm) : $p 0.031$. Les résultats tensionnels postopératoires étaient similaires dans les 3 groupes.

L'analyse immunohistochimique de 9 pièces de surrenalectomie retrouve une expression des enzymes nécessaires à la synthèse d'aldostérone (CYP11B2) mais également de cortisol (CYP17A1 et CYP11B1) pour 4 des 9 adénomes étudiés.

Conclusion : Nous montrons que chez certains patients porteurs d'un adénome de taille relativement grande et bien visible en TDM, le gradient latéral d'aldostérone normalisé par le cortisol peut être mis en défaut, probablement par une sécrétion tumorale de cortisol adénomateuse qui fausse la signification du rapport aldostérone/cortisol. Ceci montre que dans certains cas le CVS normalisé par le cortisol est en fait moins performant que la TDM et souligne l'intérêt de l'adrénaline pour le calcul du gradient latéral et l'identification des candidats à la chirurgie.

II. Abstract

Background: In order to identify the patients carrying a lateralized primary aldosteronism (PA) eligible for unilateral adrenalectomy, adrenal venous sampling (AVS) is currently considered superior to CT scan. The lateralization diagnosis during AVS is based on aldosterone normalization in each adrenal vein to cortisol levels. It is established that some aldosterone producing adenomas (APA) responsible of PA, can also produce cortisol in addition to aldosterone, which might alter the significance of the cortisol-corrected aldosterone ratios during AVS.

Objective: We aimed to evaluate the use of epinephrine for aldosterone normalization in AVS, for lateralization diagnosis.

Methods: 78 patients with PA had both CT scan and selective AVS in the two adrenal veins, with measurement of aldosterone, cortisol, and epinephrine. Unilateral adrenalectomy was performed in 34 patients, including 28 with lateralization gradient above 4 based on aldosterone/cortisol or aldosterone/epinephrine ratios.

6 patients did not have a positive lateralization gradient, and were operated based on the CT scan results (AVS not lateralized: group A). Histological analysis of some removed adrenal glands and evaluation of postoperative blood pressure outcomes were performed.

Results: Among the 28 patients operated based on the AVS gradient, 21 showed the same lateralization gradients with cortisol or epinephrine normalized ratios (Group B). 5 patients had a positive lateralization gradient based on adrenalin (negative when based on cortisol) (Group C). 2 patients had a positive lateralization gradient based on cortisol only (Group D). The median size of the patient's adenomas in group C (20 mm) was larger than that of the group B (10 mm): $p = 0.031$. Blood pressure outcomes were identical in the 4 groups. Immunohistochemistry of 9 adrenal glands revealed expression of aldosterone-synthesis enzymes (CYP11B2) but also cortisol-synthesis enzymes (CYP17A1 and CYP11B1) on 4 out of 9 studied specimens.

Conclusion: We illustrate that in some patients carrying a relatively large APA well distinguished on CT scan, the lateralization gradient normalized to cortisol can be distorted likely due to a tumor cortisol production. This shows that in some cases, AVS normalized to cortisol is inferior to CT scan in lateralization diagnosis of PA, and accentuates the hypothesis that epinephrine can be useful in lateralization gradient scoring and in identifying candidates for surgery.

III. Introduction

1) Hyperaldostéronisme primaire : diagnostic positif

L'aldostérone est une hormone appartenant à la classe des minéralocorticoïdes produite par les glandes surrénales. Son récepteur est présent dans plusieurs tissus et principalement au niveau rénal où il permet l'expression de canaux sodés dans le tubule distal. Son activation entraîne une réabsorption d'eau et de sodium ainsi qu'une excrétion de potassium, contribuant à la régulation de la volémie et de la kaliémie.

En cas d'hypovolémie, la production rénale de rénine conduit à la synthèse hépatique d'angiotensine I qui est ensuite convertie en angiotensine II, hormone directement responsable de la sécrétion d'aldostérone au niveau surrénalien via son récepteur AT1R.

L'aldostérone possède également une action indirecte sur le tonus vasculaire et a un effet hypertrophique sur le myocarde. Elle est aussi impliquée dans l'inflammation et la fibrose musculaire. ^{1,2}

L'hyperaldostéronisme primaire (HAP) se définit par une production excessive d'aldostérone contrastant avec un taux freiné de rénine. L'HAP est responsable d'hypertension artérielle (HTA) et/ou d'hypokaliémie résistante à la prise en charge médicamenteuse chez environ 10 % des patients hypertendus, et représente 10 à 15 % des hypertensions artérielles secondaires de l'adulte. Il est maintenant établi que les patients porteurs d'un HAP ont un risque cardiovasculaire global plus élevé que les patients porteurs d'une hypertension artérielle primaire pour des niveaux équivalents de tension artérielle ². L'HAP est également associé au syndrome métabolique, à l'obésité centrale, à l'intolérance au glucose et à l'insuffisance rénale chronique. ¹⁻³

Différents types de dosages ainsi que des tests dynamiques ont été proposés par les sociétés savantes d'endocrinologie pour confirmer le diagnostic d'HAP.

Actuellement, la société française d'endocrinologie (SFE) propose d'utiliser comme critère diagnostique le rapport Aldostérone / Rénine (RAR) ^{4,5} :

$$\text{RAR} = \frac{\text{Aldostérone plasmatique}}{\text{Activité rénine plasmatique ou rénine directe}}$$

L'élévation du RAR au-dessus du seuil suppose que l'aldostérone ne soit pas sécrétée en réponse à une sécrétion de rénine puisqu'elle reste élevée en regard d'un taux de rénine bas. Ceci témoigne d'une production autonome d'aldostérone par les surrénales.

Dans les cas où les résultats du RAR sont équivoques, des tests de freinage de l'aldostérone en réponse à une expansion volémique ou à une administration de Captopril peuvent être réalisés et permettre d'exclure des faux positifs ⁵.

2) Latéralisation des HAP : cathétérisme des veines surrénaliennes (CVS)

Dans l'HAP, la production excessive d'aldostérone provient de l'une ou des deux glandes surrénales. Lorsqu'elle est unilatérale, il existe le plus souvent un adénome au sein du cortex surrénalien, produisant de l'aldostérone de manière autonome. Ces adénomes représentent 30 à 40 % des HAP et sont appelés « adénomes sécrétant de l'aldostérone » (ASA) ou adénomes de Conn. Il existe également de rares cas d'hyperplasies unilatérales ou à prédominance unilatérale (2 %). Les hypersécrétions bilatérales d'aldostérone sont plus fréquentes, représentées par l'hyperplasie bilatérales idiopathique dans 60 % des HAP, et beaucoup plus rarement les carcinomes surrénaliens sécrétants (< 1 % des cas). Il existe enfin des formes familiales d'HAP (< 1 % des cas). ^{6,7}

Lorsque la production excessive d'aldostérone est latéralisée, le traitement de l'HAP peut consister en une prise en charge chirurgicale par surrénalectomie unilatérale, ou en un traitement médicamenteux par antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ARM)⁸. Si la production d'aldostérone est bilatérale, seule une prise en charge médicamenteuse est proposée ⁹. Il en est de même dans les HAP latéralisés si le geste chirurgical est contre-indiqué ou refusé par le patient. Le diagnostic de latéralisation de l'HAP est donc essentiel à la décision thérapeutique.

L'examen de référence pour le diagnostic de latéralisation est le cathétérisme des veines surrénales (CVS) ¹⁰⁻¹⁴. Il s'agit d'une exploration de radiologie interventionnelle au cours de

laquelle est introduit un cathéter dans la veine iliaque, qui sera guidé jusqu'au niveau de la veine cave sous rénale, puis sus rénale pour atteindre les veines surrenaliennes gauches et droites. Les dosages du cortisol et de l'aldostérone dans chaque veine surrenalienne permettent d'affirmer le caractère uni ou bilatéral de l'hypersécrétion d'aldostérone.

Après l'âge de 35 ans, la présence à la tomодensitométrie (TDM) d'une anomalie surrenalienne non sécrétante (uni ou bilatérale, adénomateuse ou hyperplasique) n'est pas rare^{15,16}. Chez ces patients, il est ainsi considéré que la TDM ne permet pas de déterminer l'origine de l'hypersécrétion d'aldostérone même si l'une ou les deux glandes sont considérées comme anormales.

Le diagnostic de latéralisation de l'HAP par CVS est ainsi proposé¹⁴ :

- À tous les patients de plus de 35 ans
- Aux patients de moins de 35 ans n'ayant pas d'anomalie surrenalienne visualisée au scanner
- Et uniquement en cas de projet chirurgical par surrenalectomie unilatérale si la latéralisation était confirmée au CVS

Deux index sont nécessaires à l'interprétation du CVS (Figure 1)^{14,17,18} :

L'index de sélectivité (IS) permet de déterminer si le CVS est interprétable. La sélectivité du CVS est calculée grâce à une hormone sécrétée par les deux glandes surrenales de manière bilatérale et a priori symétrique : le cortisol. En divisant le taux de cortisol dans chaque veine surrenalienne par le taux de cortisol dans la veine cave inférieure, et en partant du principe que la sécrétion de cortisol est équivalente des deux côtés, on peut déterminer si le cathéter est placé de manière sélective ou non dans chacune des veines surrenaliennes.

Le CVS est interprétable uniquement si l'IS est ≥ 2 des deux côtés :

$$\text{IS (cortisol)} = \frac{\text{Cortisol veine surrenalienne}}{\text{Cortisol veine cave}}$$

L'index de latéralisation (IL) permet de déterminer si la production d'aldostérone est principalement originaire de l'une ou des deux glandes surrénales. Les taux d'aldostérone mesurés dans chacune des veines surrénales sont normalisés par les taux de cortisol prélevés dans les mêmes veines. Ceci est censé corriger les éventuelles différences de sélectivité de cathétérisation des deux veines surrénales.

L'IL est considéré positif si ≥ 4 :

$$\text{IL (cortisol)} = \frac{\frac{\text{Aldostérone}}{\text{Cortisol}} \text{ (veine surrénalienne)}}{\frac{\text{Aldostérone}}{\text{Cortisol}} \text{ (veine surrénalienne controlatérale)}}$$

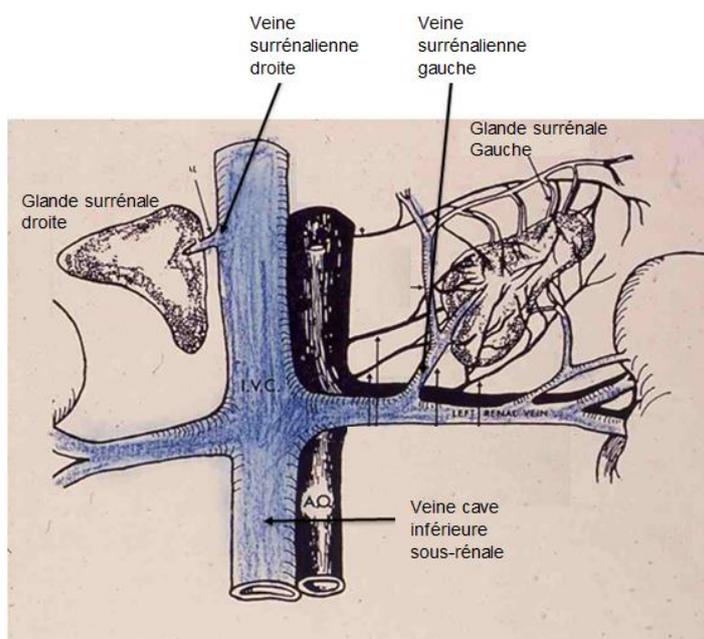


Figure 1 : Index de sélectivité et de latéralisation au cours du CVS

Il est important de souligner que l'index de latéralisation basé sur l'utilisation du cortisol pour normaliser l'aldostérone suppose que le taux de cortisol mesuré ne dépend que de la distance séparant le cathéter de la glande : la glande surrénale porteuse de l'adénome de Conn devant produire la même quantité de cortisol que la surrénale controlatérale. Cependant, il a déjà été décrit des cas de patients porteurs d'un HAP confirmé biologiquement ayant un ou plusieurs adénomes surrénaux visibles en imagerie, et dont les adénomes produisaient de manière concomitante de l'aldostérone et du cortisol. Certains

auteurs suggèrent qu'ils peuvent être source de manque de précision dans le diagnostic de latéralisation de l'HAP par le CVS normalisé par le cortisol ^{3,19-25} .

Pour s'affranchir de ce possible biais, la mesure de l'adrénaline dans les veines surrenaliennes et dans la veine cave inférieure lors du CVS pour normaliser l'aldostérone pourrait être une alternative à l'utilisation du cortisol dans l'index de latéralisation ^{17,26-28} . En effet, l'adrénaline est une hormone produite au sein de la médullosurrénale. Cette zone étant totalement indépendante du cortex sur le plan histologique, un adénome corticosurrénalien n'est pas en mesure de contenir le matériel enzymatique nécessaire à la production d'adrénaline. Les taux mesurés ne dépendent donc que de la distance séparant la glande du cathéter, et non de la présence ou non d'un ASA.

3) Remise en cause du CVS : l'étude Spartacus

La récente étude Spartacus ¹² a comparé le devenir de deux groupes de patients porteurs d'un HAP avec au moins un adénome surrenalien visible en imagerie. Le premier avait bénéficié uniquement d'un scanner centré sur les surrénales (sans CVS), et le second d'une imagerie par scanner ainsi que d'un CVS. Les patients qui ne présentaient pas d'anomalie surrenalienne à l'imagerie étaient exclus. Une surrénalectomie a été réalisée chez 50 % des patients dans les 2 groupes : du côté de l'anomalie visualisée au scanner dans le premier groupe, et du côté de la latéralisation au CVS dans le second. Les patients non opérés étaient traités médicalement avec des ARM.

Le résultat de cette étude était surprenant : à 1 an, aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant la rémission de l'HAP, tant sur les résultats tensionnels que sur la rémission biologique. Ceci suggère que le CVS n'est en fait pas plus performant que le scanner pour déterminer l'origine droite ou gauche de l'hyperproduction d'aldostérone. De plus, parmi les patients ayant bénéficié des deux examens, le diagnostic de latéralisation était discordant entre les résultats du scanner et du CVS dans 50 % des cas. Ceci met en défaut l'exactitude du CVS dans la détermination de la latéralisation de l'HAP chez les patients porteurs d'un nodule surrenalien.

Cette étude a par la suite été débattue, mais il faut souligner qu'il s'agit de la première et

seule étude prospective randomisée dans l'HAP. On savait jusqu'à présent qu'en raison de l'existence d'adénomes non sécrétants, l'imagerie par scanner ne permettait pas à elle seule de faire le diagnostic de latéralisation. Or, en montrant l'équivalence globale du scanner et du CVS, cette étude suggère que dans certains cas le diagnostic de latéralisation du CVS peut être également erroné.

4) Normalisation de l'aldostérone par l'adrénaline

On souligne que dans la grande majorité des études y compris Spartacus, le diagnostic de latéralisation du CVS est basé sur une normalisation de l'aldostérone par le cortisol. Comme exposé plus haut, cette normalisation pourrait fausser le diagnostic de latéralisation du CVS en cas de co-sécrétion d'aldostérone et de cortisol.

Pour cette raison, dans notre centre le dosage de l'adrénaline au cours des CVS est systématiquement réalisé en plus des dosages de cortisol et d'aldostérone.

Nous avons ainsi repéré le cas d'un patient porteur d'un HAP et d'un nodule surrénalien droit visible au TDM, pour qui le CVS n'avait pas montré de latéralisation quand le cortisol était utilisé pour normaliser les taux d'aldostérone. Cependant lorsque l'adrénaline était utilisée à la place, le CVS était latéralisé du côté du nodule visible à l'imagerie. Ce patient a bénéficié d'une surrénalectomie du côté du gradient normalisé par l'adrénaline, permettant la résection de l'adénome. En postopératoire ses tensions artérielles se sont normalisées sans traitement médical, résultat très en faveur de la résection d'un ASA. Ce patient nous a donné un exemple de discordance entre la latéralisation du CVS normalisé par le cortisol et celle prédite par l'imagerie, qui pourrait être liée à une co-sécrétion d'aldostérone et de cortisol. Pour déterminer la fréquence de ces discordances et l'intérêt éventuel d'utiliser l'adrénaline plutôt que le cortisol pour le diagnostic de latéralisation, nous avons entrepris une analyse systématique des latéralisations du CVS normalisé soit par le cortisol soit par l'adrénaline, sur notre série de 114 patients explorés par CVS.

IV. Matériel et méthodes

Cette étude est monocentrique rétrospective, la totalité des patients ayant été pris en charge au CHU de Grenoble. Nous avons étudié de manière rétrospective tous les dossiers des patients ayant reçu un CVS entre janvier 2005 et avril 2021. Le caractère rétrospectif de l'étude permet une analyse des pratiques actuelles afin de pouvoir proposer selon les résultats de l'étude, une adaptation du protocole de réalisation et de suivi des patients bénéficiant de cet examen. Cette étude descriptive n'a pas engendré de modification de prise en charge des patients.

Cette étude « Cath'aldo » a été validée par la DRCI le 19/08/2021 en respectant la méthodologie MR004.

1) Critères d'inclusion et d'exclusion

Tous les patients de plus de 18 ans ayant bénéficié d'un CVS pour diagnostic de latéralisation d'un HAP biologiquement démontré au CHU Grenoble Alpes à partir du 01 janvier 2005 étaient inclus. Les patients avec HAP non explorés par CVS, les CVS réalisés pour une autre raison que pour une détermination de latéralisation d'un HAP, et les patients s'opposant à l'utilisation de leurs données dans le cadre de la recherche ont été exclus.

2) Modalités d'information et de traçabilité de la non-opposition/opposition

Les patients ont été informés de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs de l'étude et de la nature des informations recueillies, et de leur droit de s'opposer à tout moment à l'exploitation des données recueillies. Le service d'endocrinologie a procédé à l'affichage d'une notice générique portant sur la recherche interne sur données. Cet affichage comporte toutes les mentions utiles sur la recherche au CHUGA et les modalités d'opposition. Une affiche spécifique au projet de recherche Cath'Aldo a été également réalisée et des formulaires d'opposition sont conservés au secrétariat du service.

Les données recueillies dans les dossiers médicaux informatisés du CHU de Grenoble (Easily, Cristanet) comprenaient :

- Dosages de rénine et aldostérone initiaux ± postopératoire en cas de prise en charge chirurgicale
- Dosages hormonaux prélevés au cours du CVS : cortisol, aldostérone, adrénaline, noradrénaline
- Statut tensionnel
- Dose journalière de traitement antihypertenseur et type de molécule utilisée en pré ± postopératoire
- Ionogramme initial ± postopératoire
- Cortisol plasmatique à 8h après test de freinage 1 mg Dexaméthasone, cortisol libre urinaire sur 24h
- Résultat du scanner initial. En cas d'anomalie surrénalienne : latéralité, taille, densité aux temps précoce et tardif, Wash out
- Résultats histologiques des patients opérés : adénome, hyperplasie micronodulaire ou simple, hyperplasie macronodulaire, taille, poids, index de prolifération (= score de Weiss), immunohistochimie pour les anticorps anti CYP11B2, CYP11B1, CYP17A1

Les données recueillies ont été anonymisées et conservées dans une base de données sur le serveur du CHUGA.

3) Analyse des résultats et tests statistiques

Une analyse descriptive a été réalisée en exprimant les variables quantitatives par une moyenne et un écart-type en cas de distribution normale, à défaut par une médiane et un écart interquartile. Les données qualitatives ont été exprimées par un effectif et le pourcentage correspondant.

Aucun ajustement n'a été réalisé. Les données manquantes n'ont pas été imputées, mais simplement décrites. Le seuil statistique retenu est fixé à 5 %. Les analyses seront réalisées via le logiciel Jamovi. Un *T-test Indépendent – Mann-Whitney U* a été réalisé pour comparer le volume ou la taille de la tumeur par rapport à la discordance des résultats des rapports hormonaux.

Des analyses immunohistochimiques ont été pratiquées sur certaines tumeurs, cependant en raison du faible effectif aucune analyse statistique n'a été réalisée.

De même, nous nous sommes intéressés au statut tensionnel postopératoire des patients ayant subi une surrenalectomie afin de déterminer si la chirurgie avait entraîné la rémission de l'HAP.

4) Critères diagnostiques de l'HAP

D'après les recommandations de la SFE ⁴, le diagnostic biologique d'HAP doit se faire en conditions standardisées :

- Prélèvement biologique le matin plus de deux heures après le lever
- En position assise depuis 5 à 10 minutes
- Régime normosodé (natriurèse 100 à 200 mmol/24h)
- Normokaliémie
- Antihypertenseurs arrêtés depuis 2 semaines, ou 6 semaines pour les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes et les inhibiteurs de la rénine
- Les inhibiteurs calciques de longue durée d'action et les alpha-bloquants pouvant être maintenus
- Amiloride autorisé jusqu'à 15 mg/j
- Oestroprogestatifs arrêtés depuis 6 semaines

L'HAP est confirmé si le rapport aldostérone / rénine (RAR) dépasse un certain seuil, lui-même dépendant des unités utilisées pour le dosage de l'aldostérone et de la rénine ⁴ (Tableau 1)

	Aldostérone pmol/l	Aldostérone pg/ml
Rénine directe : mUI/L	64	23
Rénine directe : pg/ml	64 x C	23 x C
Activité rénine plasmatique : ng/ml/h	830	300
Activité rénine plasmatique : pg/l/min	70	25

Tableau 1 : Seuils de positivité du rapport aldostérone / rénine (RAR) permettant de définir un hyperaldostéronisme primaire selon les différentes unités utilisées.

Aldostérone : 1 pg/mL = 2,77 pmol/L. Dosage par couplage chromatographie liquide-spectrométrie de masse en tandem au CHU de Grenoble

Mesure de l'aldostérone par radioimmunologie avant le 04-01-2013 et en spectrométrie de masse après le 04-01-2013²⁹.

Rénine directe : 1 pg/ml = C mUI/L. C = 1,8 pour la trousse utilisée au CHU de Grenoble : 1mUI/l = 1ng/l x 1,8 (calibration WHO 68/356)

Sensibilité fonctionnelle : 5 ng/l. Trousse utilisée : Immunoradiométrique Cis Bio

Activité rénine plasmatique : ng/ml/h = 12,8 x pmol/l/min

Pour éviter de prendre en compte les élévations du RAR liées à une valeur très basse ou indétectable de rénine :

- Une valeur de 5 mUI/l a été affectée à toute valeur de rénine directe < 5 mUI/l
- Une valeur de 0,2 ng/ml/h a été affectée pour toute valeur d'activité rénine plasmatique < 0,2 ng/ml/h

Diagnostic d'HAP lorsque le RAR est élevé et que l'aldostérone plasmatique est à 2 reprises :

- En dessous de 240 pmol/L (90 ng/L) :
 - Diagnostic exclu
 - Pas de test dynamique
- Comprise entre 240 et 550 pmol/L (90 – 200 ng/L) :
 - Diagnostic à confirmer
 - Confirmation par test dynamique
- Supérieure de 550 pmol/L (200 ng/L) :
 - Diagnostic affirmé
 - Pas de test dynamique

Les mêmes seuils de RAR ont été utilisés pour définir la rémission ou la persistance de l'HAP postopératoire.

5) Cathétérisme des veines surrénaliennes

Dans notre centre, le CVS est réalisé de manière bilatérale simultanée et sans stimulation par ACTH selon les recommandations de la SFE¹⁴. Les dosages d'aldostérone de cortisol et

d'adrénaline ont été réalisés sur des prélèvements au niveau des deux veines surrenaliennes, de la veine cave inférieure sous rénale et de la veine cave inférieure sus-rénale.

Le cathétérisme est interprétable uniquement si l'index de sélectivité (IS) est ≥ 2 des deux côtés ¹⁴ :

$$IS = \frac{\text{Cortisol veine surrenalienne G ou D}}{\text{Cortisol veine cave}}$$

L'index de latéralisation normalisé par le cortisol (ILC) est positif si ≥ 4 :

$$ILC (\text{droit}) = \frac{\frac{\text{Aldostérone}}{\text{Cortisol}} (\text{veine surrenalienne D})}{\frac{\text{Aldostérone}}{\text{Cortisol}} (\text{veine surrenalienne G})}$$

L'index de latéralisation normalisé par l'adrénaline (ILA) est positif si ≥ 4 :

$$ILA (\text{droit}) = \frac{\frac{\text{Aldostérone}}{\text{Adrénaline}} (\text{veine surrenalienne D})}{\frac{\text{Aldostérone}}{\text{Adrénaline}} (\text{veine surrenalienne G})}$$

Le CVS est pratiqué dans les mêmes conditions standardisées concernant les traitements antihypertenseurs et la kaliémie, que les dosages d'aldostérone et rénine nécessaires au calcul du RAR.

Le seuil de latéralisation pour l'ILA n'ayant pas été évalué par des études dédiées, nous avons décidé d'utiliser le même seuil de positivité que pour l'ILC, soit 4.

6) Histologie et immunohistochimie

La glande surrenale normale est composée en son centre de la médullaire responsable de la production de l'adrénaline et de ses dérivés, et d'un cortex lui-même divisé en trois couches histologiques, ayant chacune le matériel enzymatique spécifique à la production d'une classe de stéroïde ³⁰⁻³³.

Les 3 couches histologiques du cortex sont de l'intérieur vers l'extérieur :

- La zone réticulée (ZR) est la couche la plus interne du cortex, au contact de la médullosurrénale. Elle est composée de petites cellules éosinophiles. C'est dans cette zone que sont synthétisés les androgènes.
- La zone fasciculée (ZF) est la couche la plus épaisse, composée de larges cellules claires disposées en colonnes. C'est le lieu de synthèse du cortisol (corticostéroïdes).
- La zone glomérulée (ZG) est la plus externe du cortex, adjacente à la capsule. Elle est discontinue et composée de larges cellules claires. C'est le lieu de synthèse de l'aldostérone (minéralocorticoïdes).

Les adénomes de Conn sont le plus souvent constitués de cellules ZF-like, avec perte de l'architecture en colonne. Ils sont rarement composés de cellules ZG-like.

La présence d'une enzyme dans certaines couches du cortex ou dans un adénome surrénalien est le reflet indirect du type d'hormone produit dans cette zone. ³⁰⁻³⁸

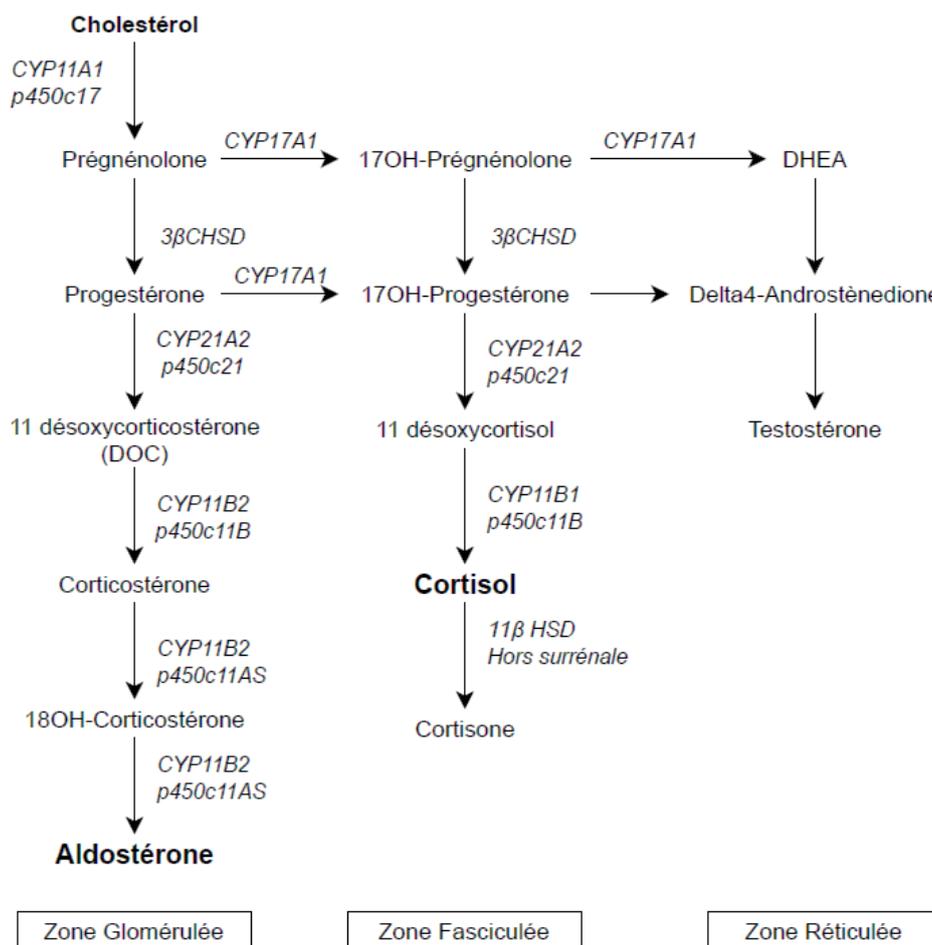


Figure 2 : stéroïdogénèse

L'enzyme CYP11B2 située dans la zone glomérulée est spécifique de la synthèse d'aldostérone : CYP11B2 ou « aldostérone synthase » permet l'hydroxylation de la 11-déoxycorticostérone en corticostérone puis l'hydroxylation de la corticostérone en 18-hydroxycorticostérone puis en aldostérone.

CYP11B1 et CYP17A1 sont spécifiques de la production de cortisol dans les zones fasciculées et réticulées. CYP11B1 ou « 11 β -hydroxylase » hydroxyle le 11-déoxycortisol en cortisol. CYP17A1 ou « 17-hydroxylase » est l'enzyme permettant l'hydroxylation de la progestérone en 17-hydroxyprogestérone et de la prégnéolone en 17-hydroxypregnéolone, toutes deux précurseurs dans la voie de synthèse du cortisol (Figure 2).

Dans notre étude, nous avons utilisé des anticorps spécifiques contre CYP11B2, CYP11B1 et CYP17A1 afin d'analyser leur répartition sur les pièces opératoires de certains patients ayant subi une surrénalectomie ³⁹.

Pour chaque patient, les données concernant la taille de l'adénome et le poids des surrénales après retrait du tissu adipeux ont été recherchées.

Dans notre centre, la quantification du marquage en IHC est déterminée avec la méthode semi quantitative SHSL (semi-quantitative H-score-like method). Elle combine le pourcentage de cellules colorées avec leur intensité entre 0, 1+, 2+, 3+. Le score est obtenu en additionnant le pourcentage de cellules colorées pour chaque intensité quottée entre 0 et 3. Le résultat est compris entre 0 et 300, 0 étant l'absence totale de coloration et 300 la coloration complète de l'échantillon de la tumeur.

4 catégories sont définies selon le score obtenu :

- Absence de coloration (0) : score = 0
- Coloration faible (+) : score = 15 – 150
- Coloration modérée (++) : score = 160 – 250
- Coloration intense (+++) : score = 260 – 300

La positivité de l'analyse immunohistochimique au sein des zones glomérulées, fasciculées et réticulées a été classée en 2 catégories : présence ou absence de coloration.

Le score d'intensité de chaque tumeur étudiée a été établi par une anatomopathologiste du CHU de Grenoble.

Pour évaluer la possibilité d'une sécrétion de cortisol par les ASA, nous avons pratiqué des analyses immunohistochimiques sur 12 des 34 tumeurs de patients opérés pour un HAP.

Pour chaque patient opéré au CHU de Grenoble, des lames histologiques en HES (hématoxyline-éosine-safran) de leur pièce opératoire ont été conservées dans le service d'anatomopathologie. Les lames choisies pour la réalisation de l'IHC contenaient la zone tumorale ainsi qu'une zone de cortex sain. Ainsi, pour toutes les lames étudiées il existait un contrôle interne et externe de la positivité de l'IHC : si l'adénome n'est pas coloré en IHC alors que le cortex l'est, ou si une lame est blanche (pas de coloration) alors que les structures similaires sont colorées sur d'autres lames lors de la même procédure, nous pouvons conclure que la tumeur (contrôle interne) ou la lame entière, ne sont pas blanches en raison d'un problème technique mais bien en raison de l'absence des anticorps testés.

L'IHC a également été pratiquée sur une glande normale, sur 3 adénomes cortisoliques responsables d'un syndrome de Cushing (tumeurs sécrétrices de cortisol sans production d'aldostérone concomitante), et sur 1 phéochromocytome (tumeur de la médullosurrénale produisant de l'adrénaline) afin de déterminer la spécificité des anticorps pour les différentes zones histologiques.

L'utilisation d'une coupe de surrénale normale (surrénalectomie non réalisée dans un contexte d'HAP) a permis d'attester la sélectivité des 3 anticorps testés au sein des différentes couches du cortex. Dans une glande surrénale normale, CYP11B2 est présent dans la ZG uniquement (témoignant de la production d'aldostérone) tandis que CYP11B1 et CYP17A1 sont présents dans les ZF et ZR (témoignant de la production de cortisol) et absents de la ZG.

Le cortex d'une glande contenant un ASA est identique à celui d'une surrénale normale en dehors de la ZG qui peut exprimer plus ou moins CYP11B2 selon que la synthèse d'aldostérone dans le cortex est freinée ou non par la production d'aldostérone tumorale. Il est attendu qu'un adénome produisant exclusivement de l'aldostérone n'exprime que CYP11B2.

Les adénomes qui ne produisent que du cortisol sont attendus positifs pour CYP11B1 et CYP17A1, mais négatifs pour CYP11B2³⁰⁻³⁸. Enfin, concernant le phéochromocytome, l'expression en IHC du cortex autour de la tumeur est attendu identique à l'IHC d'un cortex normal, et la tumeur ne doit exprimer aucune des trois enzymes étudiées (Tableau 2).

L'IHC a été réalisée suivant des protocoles récents^{38,39}. Le protocole pour CYP17A1 a été adapté aux habitudes et techniques utilisées couramment dans notre centre puisque certains produits spécifiques n'étaient pas disponibles en France. Les protocoles utilisés sont en annexe (page 52)

	Zone Glomérulée	Zone Fasciculée	Zone Réticulée	Adénome
Cortex surrénalien normal	CYP11B2 + CYP11B1 - CYP17A1 -	CYP11B2 - CYP11B1 + CYP17A1 +	CYP11B2 - CYP11B1 + CYP17A1 +	-
Surrénale contenant un ASA	CYP11B2 ± (*) CYP11B1 + CYP17A1 +	CYP11B2 - CYP11B1 + CYP17A1 +	CYP11B2 - CYP11B1 + CYP17A1 +	CYP11B2 + CYP11B1 - CYP17A1 -
Surrénale contenant un adénome cortisolique	CYP11B2 + CYP11B1 - CYP17A1 -	CYP11B2 - CYP11B1 + CYP17A1 +	CYP11B2 - CYP11B1 + CYP17A1 +	CYP11B2 - CYP11B1 + CYP17A1 +
Phéochromocytome	CYP11B2 + CYP11B1 - CYP17A1 -	CYP11B2 - CYP11B1 + CYP17A1 +	CYP11B2 - CYP11B1 + CYP17A1 +	CYP11B2 - CYP11B1 - CYP17A1 -

Tableau 2 : IHC attendue d'une surrénale normale, d'une surrénale contenant un ASA, d'une surrénale contenant un adénome cortisolique et d'une surrénale porteuse d'un phéochromocytome^{33,34}
 (*) CYP11B2 + : en cluster ou en continu ; ou – par rétrocontrôle de la production tumorale d'aldostérone

7) Statut tensionnel postopératoire

La tension artérielle normale est définie par une pression artérielle systolique (PAS) < 140 mmHg et une pression artérielle diastolique (PAD) < 90 mmHg (mesures réalisées dans un établissement de santé) ⁴⁰

La variation de tension artérielle entre le pré et le postopératoire est considérée comme significative s'il existe une hausse ou baisse de la PAS de plus de 20 mmHg, ou de la PAD de plus de 10 mmHg.

La dose journalière de traitement antihypertenseur de chaque patient a pu être standardisée en utilisant la « Defined Daily Dose » (DDD) : pour un traitement donné, la DDD correspond à la posologie journalière moyenne nécessaire à son efficacité. ^{40,41}

Il est considéré que la DDD est augmentée en postopératoires si : DDD postopératoire > 1,5 x DDD préopératoire.

La DDD est diminuée en postopératoire si : DDD postopératoire < 0,5 x DDD préopératoire

L'évolution de la tension artérielle ainsi que de la DDD ont été évaluées entre 3 et 12 mois postopératoire selon les mêmes recommandations.

Le statut tensionnel postopératoire a été classé en 4 catégories en fonction de l'évolution de la tension artérielle et de la DDD à 3 -12 mois postopératoire.:

- *ND* : statut tensionnel indéterminé
- *1* : *rémission complète* de l'HTA. Tension artérielle postopératoire normale (< 140/90 mmHg) et DDD = 0.
- *2* : *rémission partielle*. Tension artérielle identique au niveau préopératoire avec moins de traitement (DDD postopératoire < 0,5 x DDD préopératoire) OU diminution de la tension artérielle (baisse de PAS < 20 mmHg et/ou baisse de PAD < 10 mmHg) avec le même nombre ou moins de traitement antihypertenseur (DDD postopératoire ≤ 1,5 x DDD préopératoire).
- *3* : *absence de rémission* : tension artérielle inchangée ou plus élevée (augmentation de PAS > 20 mmHg et/ou augmentation de PAD > 10 mmHg) avec le même nombre ou plus de traitement antihypertenseur (DDD postopératoire ≥ DDD préopératoire).

V. Résultats

1) Premier cas discordant identifié

Au CHU de Grenoble, un patient a attiré notre attention sur un manque de fiabilité du CVS. Ce patient était porteur d'une hypertension artérielle et d'une hypokaliémie résistantes aux prises en charge médicamenteuses pour lesquelles un HAP a été démontré (RAR = 65 ; N < 36,8). Un nodule de 20 mm sur la glande surrénale droite a été mis en évidence au scanner, toutefois le CVS n'était pas latéralisé (IL = 1,25 soit < 4), (Figure 3). Dans un premier temps le patient n'a donc pas été opéré, mais traité médicalement. Son hypertension et hypokaliémie ne furent pas suffisamment contrôlées malgré une prise en charge médicamenteuse bien conduite par AMR et supplémentation potassique.

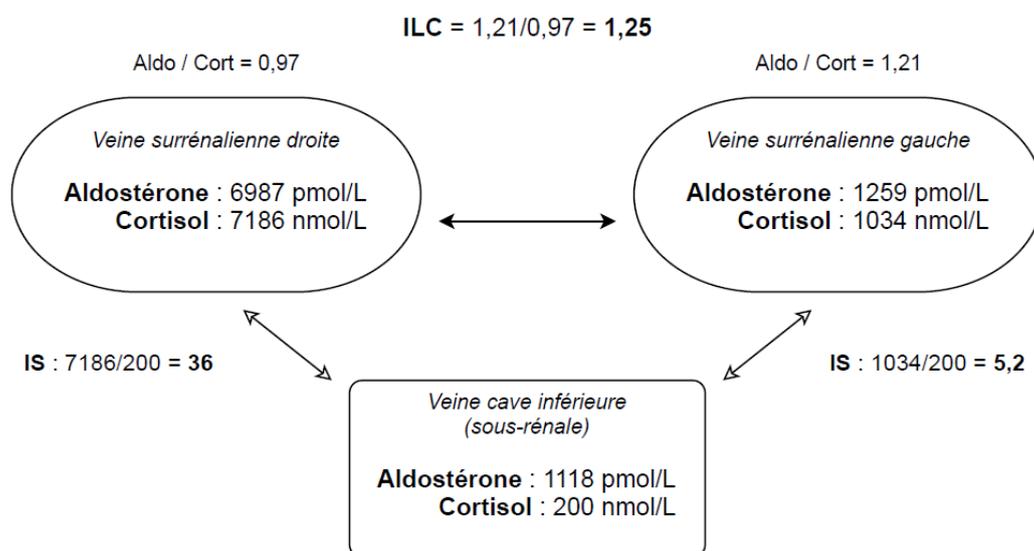


Figure 3 : Résultats du cathétérisme des veines surrénaliennes du patient index avec normalisation des taux d'aldostérone par les taux de cortisol homologues

IS : index de sélectivité

ILC : index de latéralisation utilisant le cortisol

Les dosages effectués lors du CVS ont été plus précisément analysés et bien que l'index de latéralisation utilisant le cortisol ait été négatif, les taux d'aldostérone et de cortisol étaient tous deux fortement plus élevés à droite qu'à gauche (Figure 4). La distance entre le cathéter et les deux glandes aurait pu être responsable de cette différence.

Cependant, si on utilisait l'adrénaline à la place du cortisol pour normaliser le taux d'aldostérone, l'index de sélectivité restait positif mais l'index de latéralisation devenait supérieur à 4 témoignant donc une latéralisation du côté droit : ILA = 6,25 (Figure 4).

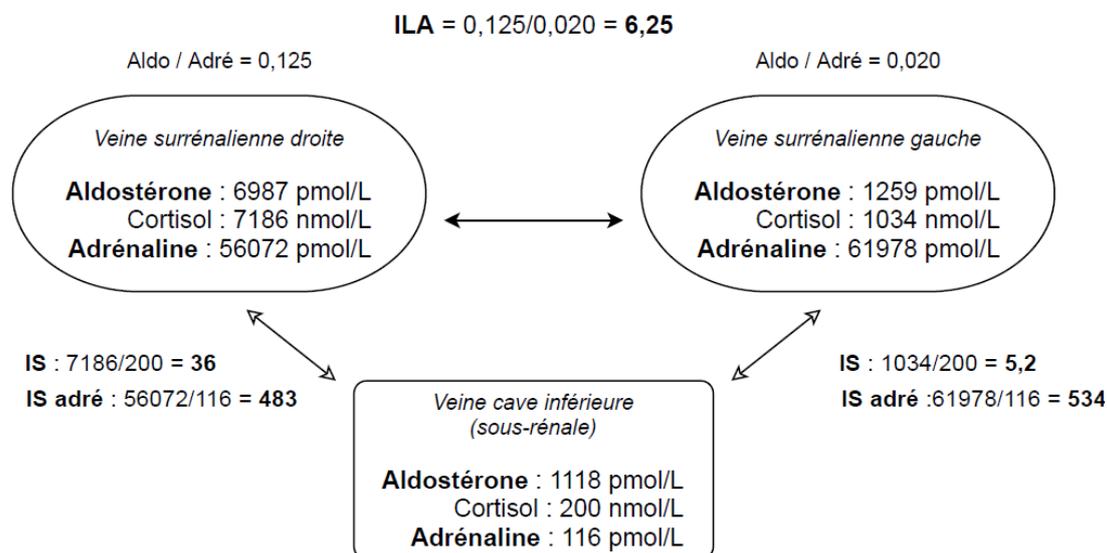


Figure 4 : Résultats du cathétérisme des veines surrénaliennes du patient index avec normalisation des taux d'aldostérone par les taux d'adrénaline homolatéraux

IS : index de sélectivité

ILA : index de latéralisation utilisant l'adrénaline

En raison de l'échec de la prise en charge médicamenteuse par ARM, une surrénalectomie droite a été proposée à ce patient. Le côté droit a été choisi en référence à l'index de latéralisation utilisant l'adrénaline comme contrôle, et conforté par l'image d'adénome de 20 mm visualisé au scanner.

Depuis l'intervention, ce patient est en rémission clinique et biologique de l'HAP (normalisation de ses tensions artérielles et du RAR (RAR postopératoire 1,81 ; N < 38,6).

Le cas de ce patient offre une explication possible aux discordances de latéralisation entre la TDM montrant un nodule surrénalien, et le CVS ne retrouvant pas de gradient de latéralisation. La cosécrétion d'aldostérone et de cortisol par certains ASA pourrait être responsable d'un manque de sensibilité du CVS pour le diagnostic de latéralisation des HAP primaire lorsque le cortisol est utilisé comme contrôle. Nous avons alors analysé notre série de 114 CVS pour déterminer si cette discordance était fréquente.

2) Flow Chart

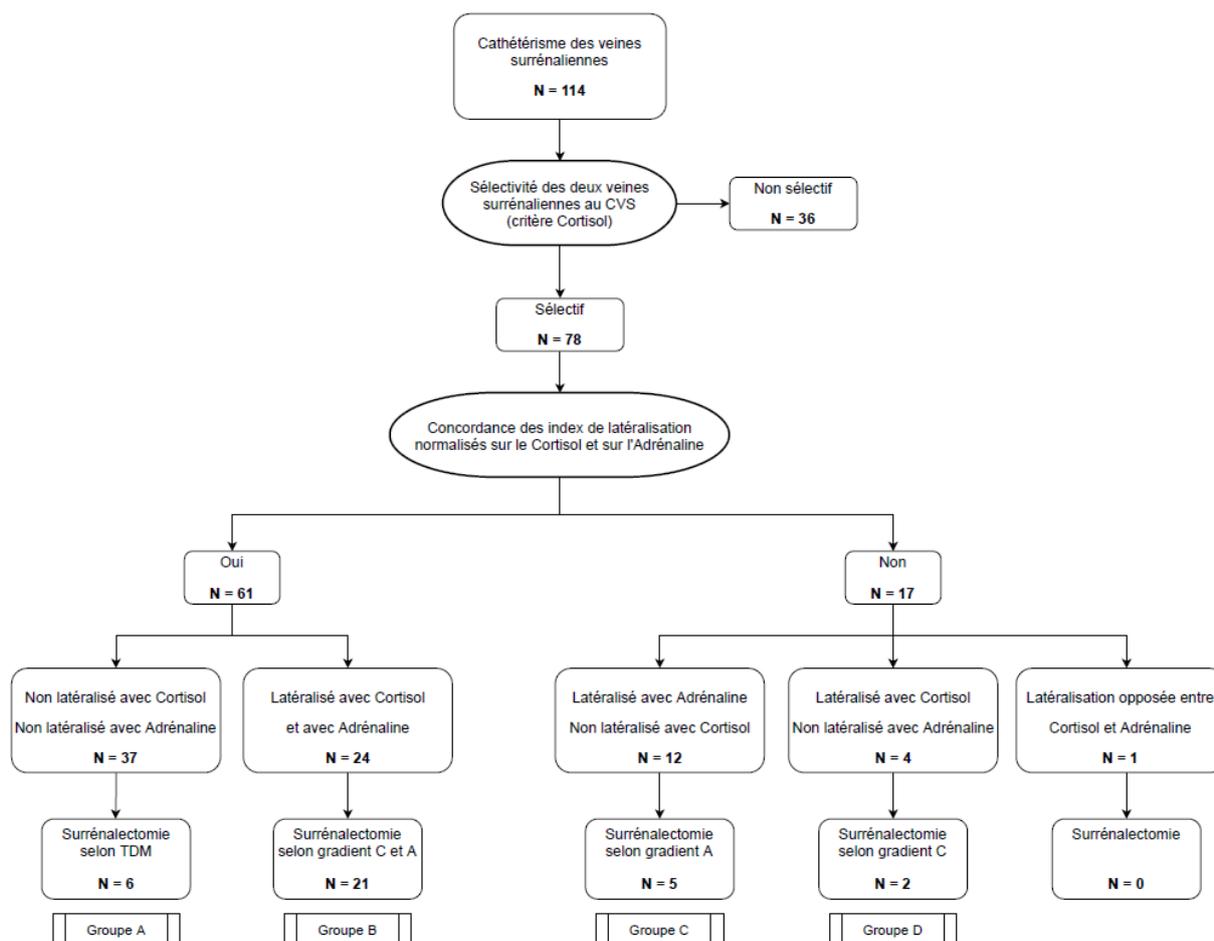


Figure 5 : Flow Chart. Répartition des patients selon la sélectivité au CVS, le résultat de la latéralisation, et le caractère opéré ou non.

114 patients ont bénéficié d'un CVS entre janvier 2005 et avril 2021 pour hyperaldostérionisme primaire.

Le CVS était non sélectif pour 36 des 114 patients et sélectif pour 78 des 114 patients.

Parmi les 78 patients dont le CVS était sélectif, 61 avaient un résultat concordant entre l'index de latéralisation normalisé avec l'adrénaline (ILA), et l'index de latéralisation normalisé sur le cortisol (ILC). 37 des 61 patients ayant une concordance au CVS n'avaient pas latéralisation démontrée avec ILA et ILC. Parmi eux, 6 ont été opérés par surrénalectomie unilatérale cependant le côté a été choisi selon le résultat du scanner. 24 des 61 patients dont les ILA et ILC étaient concordants avaient un $IL \geq 4$ à droite ou à gauche. 21 de ces 24 patients avec latéralisation concordante ont été opérés par surrénalectomie unilatérale du

côté où le CVS avait démontré la latéralisation.

Parmi les 78 patients dont le CVS était sélectif, les résultats entre l'ILA et l'ILC étaient discordants pour 17 d'entre eux. Trois types de discordances ont été décrites :

- Latéralisation gauche ou droite avec ILA mais absence de latéralisation avec ILC : 12 des 17 patients avec résultats discordants. 5 de ces 12 patients ont été opérés du côté de la latéralisation avec ILA. Les autres ont été traités médicalement.
- Latéralisation gauche ou droite avec ILC mais absence de latéralisation avec ILA : 4 des 17 patients avec une discordance au CVS. 2 de ces 4 patients ont été opérés du côté de la latéralisation avec ILC. Les 2 patients restants ont été traités médicalement.
- Latéralisation droite ou gauche avec ILA, et latéralisation du côté opposé avec ILC : 1 des 17 patients avec une discordance au CVS. Ce patient a été pris en charge médicalement.

Au total, les 34 patients opérés ont été regroupés en 4 groupes selon les types de latéralisation :

- **Groupe A** (N = 6) : résultats concordants entre ILA et ILC : pas de latéralisation
- **Groupe B** (N = 21) : résultats concordants entre ILA et ILC : latéralisation gauche ou droite
- **Groupe C** (N = 5) : résultats discordants entre ILA et ILC : latéralisation gauche ou droite avec ILA, pas de latéralisation avec ILC
- **Groupe D** (N = 2) : résultats discordants entre ILA et ILC : latéralisation gauche ou droite avec ILC, pas de latéralisation avec ILA

3) Histologie

Histologie	Groupes de latéralisation				Total
	A	B	C	D	
Adénome	3	15	3	2	23
Hyperplasie macronodulaire	1	1	0	0	2
Hyperplasie simple et/ou micronodulaire	1	4	2	0	7
Histologie indéterminée	1	1	0	0	2
<i>Total</i>	6	21	5	2	34

Tableau 3 : Répartition des types histologiques.

Groupe A : résultats concordants entre ILA et ILC : pas de latéralisation

Groupe B : résultats concordants entre ILA et ILC : latéralisation gauche ou droite

Groupe C : résultats discordants entre ILA et ILC : latéralisation avec ILA, pas de latéralisation avec ILC

Groupe D : résultats discordants entre ILA et ILC : latéralisation avec ILC, pas de latéralisation avec ILA

Dans le groupe A, le type histologique des tumeurs était réparti en 3 adénomes, 1 hyperplasie macronodulaire (HPM), 1 hyperplasie simple ou micronodulaire (HPS), 1 type indéterminé.

Dans le groupe B, il y avait 15 adénomes, 1 HPM, 4 HPS, 1 type histologique indéterminé.

Dans le groupe C on notait 3 adénomes, 2 HPS, aucune HPM ni aucun type histologique indéterminé.

Dans le groupe D, les deux tumeurs étaient des adénomes (Tableau 3).

4) Description des tumeurs : poids et taille

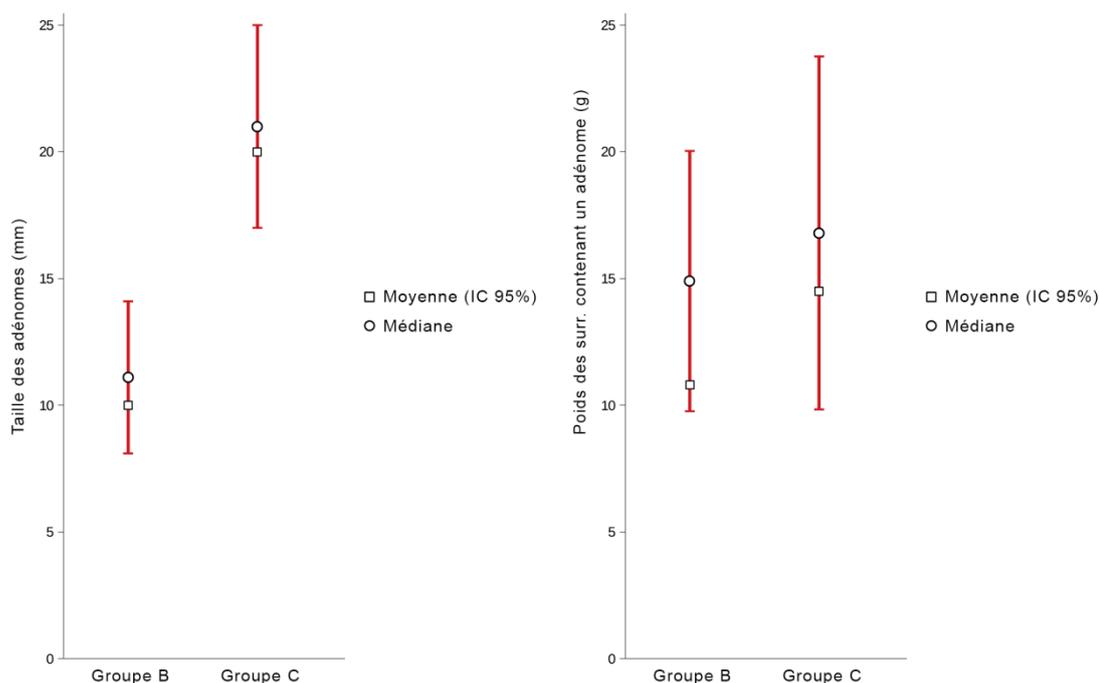
Parmi les 15 adénomes du groupe B (latéralisation concordante entre ILA et ILC), la taille médiane des adénomes était de 10 mm et le poids médian de 10.8 g. Les données concernant le poids n'étaient pas renseignées pour 3 des 15 adénomes.

Dans le groupe C (latéralisation avec ILA, pas de latéralisation avec ILC), les 3 adénomes avaient une taille médiane de 20 mm et un poids médian de 14.5 g.

Il existait une différence statistiquement significative entre la taille des adénomes de ces deux groupes : *Independent T-test – Mann-Whitney U, IC 95% : P = 0,031 ; < 0,05.*

En revanche, il n'existait pas de différence statistiquement significative concernant le poids des surrénales contenant un adénome, entre les deux groupes B et C (*Independent T-test – Mann-Whitney U : P = 0,310 ; > 0,05*) (Graphique 1).

Si on comparait le poids des surrénales de ces deux groupes en incluant les autres types histologiques (HPS, HPM, type histologique indéterminé), la différence de poids restait non significative (P = 0,145).



Graphique 1 : Répartition de la taille des adénomes (à gauche) et du poids des surrénales contenant un adénome (à droite) selon que le CVS soit latéralisé avec concordance adrénaline et cortisol (Groupe B), ou latéralisé uniquement avec l'adrénaline (groupe C).

Exclusion des types histologiques autres qu'adénomes.

Groupe B : 3/15 données manquantes concernant le poids de la surrénale.

5) Corrélation entre le rapport ILA / ILC et la taille de la tumeur

Devant l'existence d'une relation statistique entre la taille des adénomes et la latéralisation positive sur ILA et négative sur ILC, nous avons souhaité évaluer l'existence d'une corrélation entre le ratio ILA/ILC et la taille des adénomes.

Nous avons supposé que plus l'écart entre l'ILA et l'ILC était important, plus la production de cortisol par l'ASA était importante, et plus la taille des adénomes était élevée.

Un coefficient de corrélation de Spearman à été réalisé : IC 95 % : 0,129.

Ceci montre qu'il n'y a pas de corrélation retrouvée sur cet effectif limité.

6) Immunohistochimie

Une analyse immunohistochimique a été pratiquée sur 12 des 34 pièces opératoires à l'aide des anticorps anti CYP11B2, CYP11B1, CYP17A1.

	Groupes de latéralisation			
	A	B	C	D
Adénome	3	4	1	0
HPM	1	0	0	0
HPS	0	2	1	0
Histologie indéterminée	0	0	0	0
<i>Total : N = 12</i>	<i>4</i>	<i>6</i>	<i>2</i>	<i>0</i>

Tableau 4: Répartition des pièces opératoires sur lesquelles ont été réalisé des analyses immunohistochimiques selon le type histologique et les 4 groupes de latéralisation au CVS.

Groupe A : résultats concordants entre ILA et ILC : pas de latéralisation

Groupe B : résultats concordants entre ILA et ILC : latéralisation gauche ou droite

Groupe C : résultats discordants entre ILA et ILC : latéralisation avec ILA, pas de latéralisation avec ILC

Groupe D : résultats discordants entre ILA et ILC : latéralisation avec ILC, pas de latéralisation avec ILA

HPM : hyperplasie macronodulaire

HPS : hyperplasie simple ou micronodulaire

	Groupe A				Groupe B						Groupe C	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Histologie	Ad	HPM	Ad	Ad	Ad	Ad	Ad	Ad	HPS	HPS	Ad	HPS
CYP11B2	+++	+++	+	0	+++	+++	+++	+++	+	+	++	+
CYP11B1	0	0	+	++	+	0	0	ND	++	ND	++	ND
CYP17A1	0	+	++	+++	+	++	+	+	+++	+++	++	+++

Tableau 5: Intensité du marquage des trois anticorps utilisés au sein des pièces opératoires pour chacun des 12 patients.

Ad : Adénome

HPS : hyperplasie simple ou micronodulaire

HPM : hyperplasie macronodulaire

Groupe A : résultats concordants entre ILA et ILC : pas de latéralisation

Groupe B : résultats concordants entre ILA et ILC : latéralisation gauche ou droite

Groupe C : résultats discordants entre ILA et ILC : latéralisation gauche ou droite avec ILA, pas de latéralisation avec ILC

(0) : score = 0, absence de coloration ; (+) : score = 15 – 150, coloration faible ; (++) : score = 160 – 250, coloration modérée ; (+++) : score = 260 – 300, coloration intense ; ND : ininterprétable

Parmi les 12 pièces opératoires sur lesquelles ont été réalisés de l'IHC, nous disposons de résultats interprétables pour les trois anticorps pour 9 de ces tumeurs.

Parmi celles-ci, une seule était positive pour CYP11B2 (+++) et négative pour CYP11B1 et CYP17A1 (patient 1). Cet adénome contenait le matériel enzymatique nécessaire à la production d'aldostérone, et non celui nécessaire à la production de cortisol.

7 autres pièces opératoires étaient positives pour CYP11B2 et CYP17A1 (patients 2, 3, 5, 6, 7, 9, 11), et 4 d'entre-elles l'étaient également pour CYP11B1 (patients 3, 5, 9, 11). Ces 4 tumeurs contenaient les enzymes permettant la production d'aldostérone ainsi que de cortisol.

Trois tumeurs étaient positives pour CYP11B2 et CYP17A1, mais négatives pour CYP11B1 (patients 2, 6, 7). La capacité de production de cortisol dans ces adénomes n'est pas clairement établie.

Un dernier patient avait une expression nulle de CYP11B2, modérée de CYP11B1 et fortement positive pour CYP17A1. Cet adénome était en capacité de ne produire que du cortisol et non de l'aldostérone (Tableau 5 + complément en annexe Tableau 10). Ce patient n'a par ailleurs pas été amélioré par la chirurgie sur le plan tensionnel, ce qui suggère fortement que l'adénome retiré n'était pas la source de son HAP.

Enfin, les lames de CYP11B1 étaient illisibles pour 3 des 12 pièces opératoires sur lesquelles ont été réalisées des analyses immunohistochimiques. Il s'agissait d'un adénome et de deux HPS, tous trois positifs pour CYP11B2 et CYP17A1 par ailleurs.

		Groupe A	Groupe B	Groupe C	A + B + C
Moyenne de l'intensité du marquage	CYP11B2	165	200	115	175
	CYP11B1	73	65	200	85
	CYP17A1	165	145	250	170

Tableau 6 : moyenne des intensités de marquage de CYP11B2, CYP11B1, CYP17A1 dans les groupes A, B, C, et tous groupes confondus

Score = 15 – 150 : coloration faible. Score = 160 – 250 : coloration modérée. Score = 260 – 300 : coloration intense.

Groupe B : 2 données manquantes concernant CYP11B1

Groupe C : 1 donnée manquante concernant CYP11B1

- Dans le groupe A (N = 4) : l'intensité moyenne du marquage pour CYP11B2 était de 165, celle de CYP11B1 : 73, et celle de CYP17A1 : 165
- Dans le groupe B (N = 6) : l'intensité moyenne du marquage pour CYP11B2 était de 200, pour CYP11B1 : 65 (2 données manquantes), pour CYP17A1 : 145
- Dans le groupe C (N = 2) : l'intensité moyenne du marquage pour CYP11B2 était de 115, pour CYP11B1 : 220 (1 donnée manquante), pour CYP17A1 : 250.
- Pour les 3 groupes confondus (N = 12), l'intensité moyenne du marquage pour CYP11B2 était de 175. Pour CYP11B1 : 85 (3 données manquantes), pour CYP17A1 : 170.

(Tableau 6)

▪ Immunohistochimie d'une surrénale normale

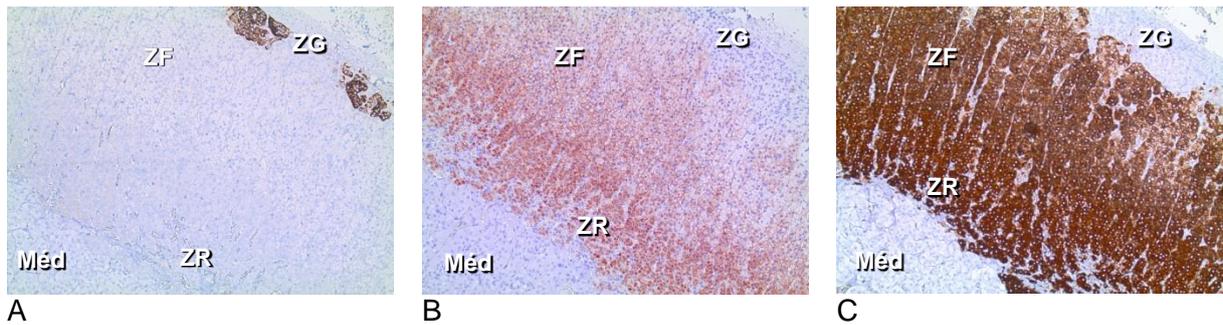


Figure 6 : Immunohistochimie d'une surrénale normale

A : CYP11B2 - cortex normal

B : CYP11B1 - cortex normal

C : CYP17A1 - cortex normal

ZG : zone glomérulée ; ZF : zone fasciculée ; ZR : zone réticulée ; Méd : médullaire

Les 3 couches du cortex sont bien délimitées par les 3 anticorps utilisés :

CYP11B2 est positif en cluster dans la ZG. Il est négatif dans les zones ZF, ZR, et dans la médullaire (Figure 6 - A).

Les ZF et ZR sont toutes-deux positives pour CYP11B1 (Figure 6 - B) et CYP17A1 (Figure 6 - C). La ZG ainsi que la médullaire sont négatives pour CYP11B1 et CYP17A1.

▪ Immunohistochimie de deux adénomes de Conn

Exemple d'un adénome positif pour les 3 anticorps :

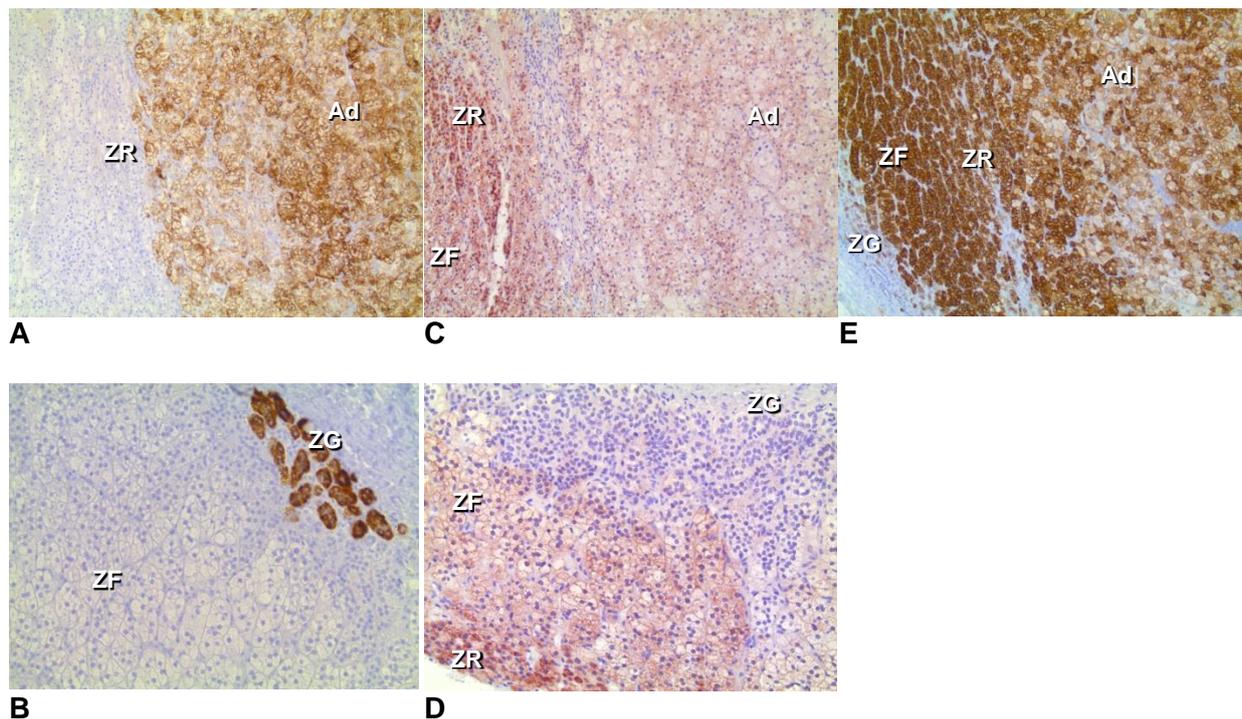


Figure 7 : Immunohistochimie d'un adénome de Conn positifs pour les 3 anticorps testés

A : CYP11B2 - Adénome de Conn + ZR

B : ZG et ZF d'une surrénale contenant un adénome de Conn

C : CYP11B1 - Adénome de Conn + ZF + ZR

D : CYP11B1 - ZG, ZF, ZR d'une surrénale contenant un adénome de Conn

E : CYP17A1 - Adénome de Conn + cortex

ZG : zone glomérulée ; ZF : zone fasciculée ; ZR : zone réticulée ; Ad : adénome de Conn

CYP11B2 est présent dans la ZG (Figure 7 - B) ainsi que dans l'adénome (Figure 7 - A). Il est négatif dans la ZR et la ZF (Figure 7 – A, B)

CYP11B1 et CYP17A1 sont présents dans l'adénome, la ZF et la ZR. Ils sont absents de la ZG. (Figure 7 – C, D, E)

Exemple d'un adénome de Conn positif pour CYP11B2, négatif pour CYP11B1 et CYP17A1 :

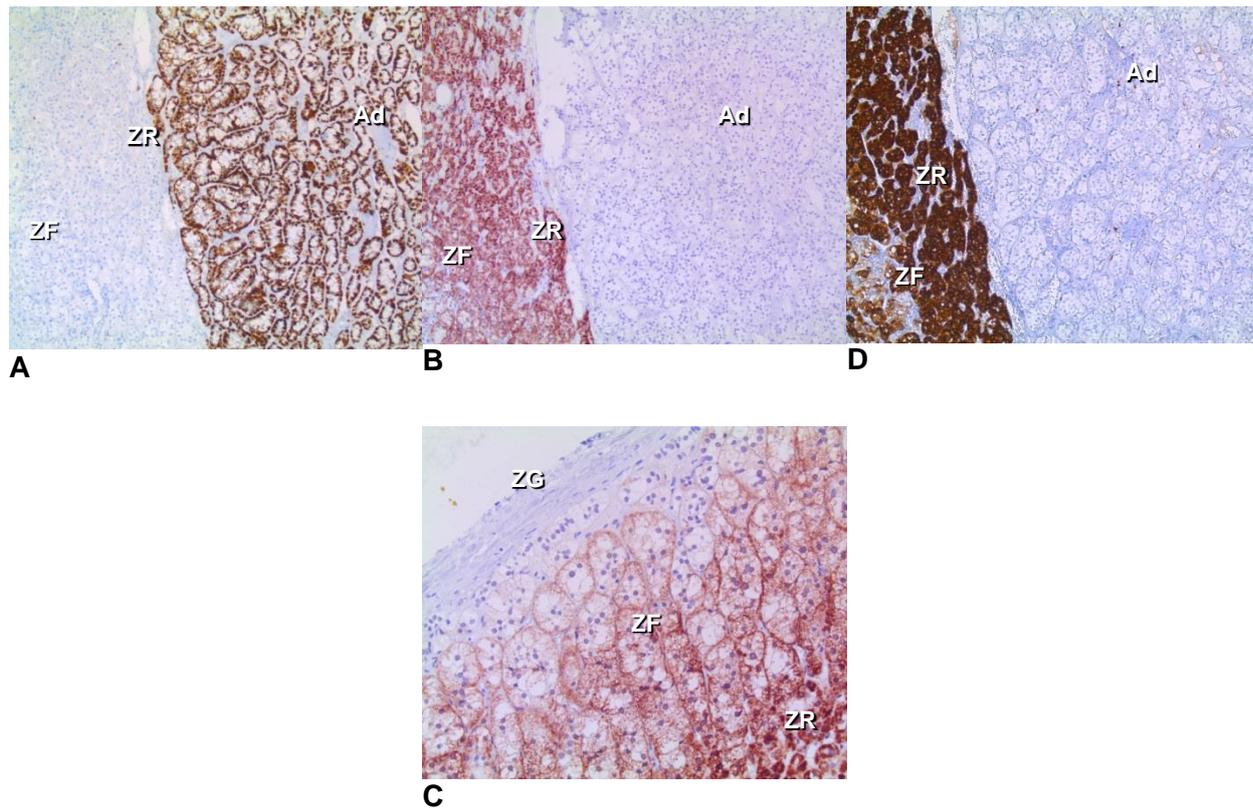


Figure 8 : Immunohistochimie d'un adénome de Conn positif pour CYP11B2, négatif pour CYP11B1 et CYP17A1

A : CYP11B2 - Adénome de Conn + ZF + ZR

B : CYP11B1 - Adénome de Conn + ZF + ZR

D : CYP11B1- Cortex adjacent à la tumeur

E : CYP17A1 - Adénome de Conn + ZF + ZR

ZG : zone glomérulée ; ZF : zone fasciculée ; ZR : zone réticulée ; Ad : adénome de Conn

CYP11B2 est présent dans la ZG (non représenté) ainsi que dans l'adénome. Il est négatif dans la ZR et la ZF (Figure 8 - A).

CYP11B1 et CYP17A1 sont absents de l'adénome, ils sont positifs dans la ZF et la ZR (Figure 8 – B, D). Ils sont absents de la ZG (Figure 8 - C ; non représenté pour CYP17A1).

▪ Immunohistochimie d'un adénome de Cushing

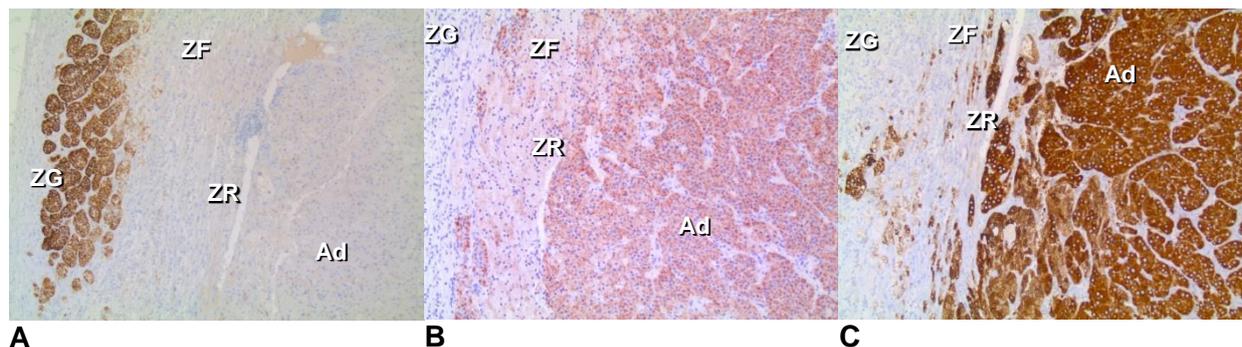


Figure 9 : Immunohistochimie d'un adénome de Cushing

A : CYP11B2 - Adénome de Cushing + cortex

B : CYP11B1 - Adénome de Cushing + cortex

C : CYP17A1 - Adénome de Cushing + cortex

ZG : zone glomérulée ; ZF : zone fasciculée ; ZR : zone réticulée ; Ad : adénome de Cushing

La ZG normale au contact de l'adénome était CYP11B2 positive : rares cellules positives pour 1 des 3 patients, peu nombreuses pour un autre et nombreuses pour le troisième patient. Les 3 adénomes de Cushing étaient CYP11B2 négatifs. Les ZF et ZR étaient également CYP11B2 négatives (Figure 9 - A).

2 des 3 adénomes avaient une positivité modérée pour CYP11B1 (score d'intensité moyen 145) et forte pour le troisième patient (score d'intensité 230). La ZG était négative pour CYP11B1. (Figure 9 - B). Les ZF et ZR étaient CYP11B1 positives.

Les 3 adénomes étaient fortement positifs pour CYP17A1 (score d'intensité moyen 257). La ZG était négative pour CYP17A1, les ZF et ZR étaient positives (Figure 9 - C)

▪ Immunohistochimie du phéochromocytome

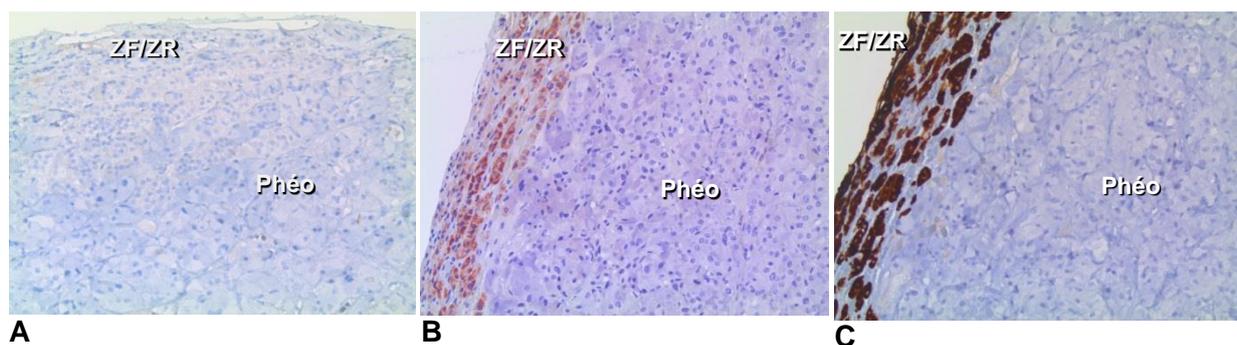


Figure 10 : Immunohistochimie d'un phéochromocytome

A : CYP11B2 - Phéochromocytome + ZF + ZR

B : CYP11B1 - Phéochromocytome + ZF + ZR

C : CYP17A1 - Phéochromocytome + ZF + ZR

ZF : zone fasciculée ; ZR : zone réticulée ; Phéo : phéochromocytome

Le phéochromocytome était négatif pour CYP11B2, CYP11B1, et CYP17A1 (Figure 10 – A, B, C).

Le cortex surrénalien était très fin et difficilement différencié du reste de la tumeur. Les 3 couches du cortex n'étaient pas toutes-trois visualisées simultanément tout le long du cortex.

La ZG était particulièrement difficile à individualiser.

Les ZG, ZF, ZR étaient négatives pour CYP11B2 (Figure 10 – A).

Les ZF et ZR étaient positives pour CYP11B1 et CYP17A1 (Figure 10 – B, C).

7) Statut tensionnel postopératoire

Le statut tensionnel postopératoire a pu être déterminé pour 32 des 34 patients opérés.

A) Analyse du statut tensionnel post opératoire selon les groupes de latéralisation au CVS

	Statut tensionnel postopératoire				Total
	1	2	3	ND	
Groupe A	2	2	2	0	6
Groupe B	6	12	1	2	21
Groupe C	1	2	2	0	5
Groupe D	0	1	1	0	2
<i>Total</i>	9	17	6	2	34

Tableau 7 : Répartition du statut tensionnel postopératoire selon les 4 groupes de latéralisation au CVS

1 : rémission complète de l'HTA : tension artérielle postopératoire normale sans traitement antihypertenseur

2 : rémission partielle : tension artérielle identique au niveau préopératoire avec moins de traitement OU diminution de la tension artérielle avec le même nombre ou moins de traitement antihypertenseur

3 : absence de rémission : tension artérielle inchangée ou plus élevée avec le même nombre ou plus de traitements

ND : statut tensionnel inconnu

9 des 34 patients opérés étaient en rémission clinique de leur HAP, c'est-à-dire étaient guéri de leur HTA sans traitement antihypertenseur (Statut « 1 »).

Les résultats tensionnels étaient seulement améliorés pour 17 des 34 patients : diminution de 20 mmHg de la PAS et/ou de 10 mmHg de la PAD avec une DDD similaire ou divisée par ≥ 2 ; ou tensions artérielles équivalentes avec une DDD similaire ou divisée par ≥ 2 (Statut « 2 »).

6 des 34 patients n'étaient pas améliorés sur le plan tensionnel malgré une même DDD, ou avaient un équilibre tensionnel moins bon après l'intervention (Statut « 3 ») (Tableau 7).

B) Analyse du statut tensionnel post opératoire selon les types histologiques :

	Statut tensionnel postopératoire				Total
	1	2	3	ND	
Adénome	7	10	4	2	23
HPS	1	5	1	0	7
HPM	0	1	1	0	2
Histologie indéterminée	1	1	0	0	2
Total	9	17	6	2	34

Tableau 8 : Statut tensionnel postopératoire en fonction des différents types histologiques (groupes A + B + C + D)

1 : rémission complète de l'HTA : tension artérielle postopératoire normale sans traitement antihypertenseur
2 : rémission partielle : tension artérielle identique au niveau préopératoire avec moins de traitement OU diminution de la tension artérielle avec le même nombre ou moins de traitement antihypertenseur
3 : absence de rémission : tension artérielle inchangée ou plus élevée avec le même nombre ou plus de traitements
ND : statut tensionnel inconnu
HPS : hyperplasie simple ou micronodulaire
HPM : hyperplasie macronodulaire

7 des 23 patients porteurs d'un adénome avaient normalisé leurs tensions artérielles sans recours à des traitements antihypertenseurs.

De plus, 1 des 7 patients ayant une HPS, aucun des patients avec une HPM et 1 seul des 2 patients avec un type histologique indéterminé étaient également en rémission de leur HTA.

La rémission partielle de l'HTA était obtenue pour 10 des 23 patients avec un adénome, 5 des 7 patients ayant une HPS, 1 des 2 patients porteur d'une HPM et 1 des 2 patients avec un type histologique incertain.

Enfin le statut tensionnel n'était pas amélioré ou détérioré pour 4 des 23 patients dont la tumeur était un adénome, 1 des 7 patients porteur d'une HPM, et 1 des 2 patients ayant une HPM.

Le statut tensionnel n'a pas pu être déterminé pour 2 patients, tous-deux porteurs d'un adénome (Tableau 8).

Aucune analyse statistique n'a été réalisée pour déterminer s'il existait une différence significative de statut tensionnel postopératoire que ce soit selon les groupes de

latéralisation au CVS ou selon les différents types histologiques. Cependant la répartition du statut tensionnel postopératoire ne semblait pas différer de manière évidente entre les 4 groupes de latéralisation et a sein des différents types histologiques.

8) Rémission de l'hyperaldostéronisme primaire

Les mesures d'aldostérone et de rénine postopératoire n'ont pas été prélevées de manière systématique après surrénalectomie pour chacun des patients opérés. Le RAR postopératoire a pu être défini pour 13 / 34 d'entre eux. (Tableau 9)

Le RAR était normalisé après surrénalectomie pour 11 des 13 patients au sein desquels 4 avaient un statut tensionnel postopératoire classé « 1 », 6 avaient un statut tensionnel classé « 2 », et 1 avait un statut tensionnel classé « 3 ».

Le patient qui avait normalisé son RAR mais gardé un statut tensionnel postopératoire identique (statut « 3 ») avait été opéré selon l'imagerie puisque le CVS n'était pas latéralisé. Le scanner avait décrit une image nodulaire droite de 7 mm, et l'histologie avait conclu à une HPM avec un nodule de 10 mm au sein de l'hyperplasie. L'IHC pour ce patient avait révélé un marquage fortement positif pour CYP11B2 (+++), nul pour CYP11B1 et faible (+) pour CYP17A1.

Parmi les 2 patients pour lesquels le RAR était toujours en faveur d'un HAP en postopératoire, le premier avait étonnamment un statut tensionnel postopératoire classé « 1 ». La DDD préopératoire de ce patient était faible (et nulle en post opératoire). Son CVS n'était pas latéralisé et la surrénalectomie avait été réalisée en accord avec les résultats du scanner montrant un adénome gauche avec doute sur une hyperplasie associée. L'histologie a permis de conclure à un adénome gauche de 7 mm sur lequel des analyses d'IHC ont été réalisées : l'adénome était (+) pour CYP11B2, (+) pour CYP11B1, et (++) pour CYP17A1. L'HAP de ce patient était donc probablement d'origine bilatérale et la chirurgie n'a pas permis de retirer la totalité de la source d'hypersécrétion d'aldostérone, cependant ses tensions artérielles se sont suffisamment améliorées pour permettre un arrêt des traitements antihypertenseurs.

Le second patient qui gardait un RAR postopératoire pathologique avait un statut tensionnel non amélioré classé « 3 ». Ce patient avait été opéré d'une surrénalectomie droite selon le gradient latéralisé sur l'adrénaline. Son scanner montrait des anomalies bilatérales (nodule gauche et aspect hyperplasique droite). L'examen histologique avait retrouvé la présence d'un adénome droit de 25 mm. L'immunohistochimie n'a pas été réalisée chez ce patient. Le RAR postopératoire et le statut tensionnel confirment que la source de l'HAP de ce patient n'a pas été retirée.

Les pièces opératoires des 4 patients dont le RAR s'était normalisé et qui avaient un statut tensionnel postopératoire « 1 » étaient toutes des adénomes. Les analyses immunohistochimiques sur deux de ces patients montraient une positivité pour CYP11B2 pour les deux adénomes. Un de ces deux patients avait été opéré sur un gradient positif basé sur l'adrénaline uniquement, et les expressions de CYP11B1 et CYP17A1 étaient positives, en faveur d'une capacité de produire du cortisol.

Patient	RAR postop.	Groupe CVS	Imagerie	Histologie	CYP 11B2	CYP 11B1	CYP 17A1	Statut tension. postop.
1	Normalisé	A	Nodule unilatéral	Adénome	+++	0	0	1
2	Normalisé	A	Nodule unilatéral	HPM	+++	0	+	3
3	Normalisé	A	Nodule unilatéral	Indéterminée	-	-	-	2
4	Normalisé	B	Normal	Adénome	+++	0	+	2
5	Normalisé	B	Anomalie bilatérale	Adénome	-	-	-	2
6	Normalisé	B	Nodule unilatéral (homolatéral CVS)	Adénome	-	-	-	2
7	Normalisé	B	Nodule unilatéral (homolatéral CVS)	Adénome	-	-	-	1
8	Normalisé	B	Nodule unilatéral (homolatéral CVS)	Adénome	+++	ND	+	2
9	Normalisé	B	Nodule unilatéral (doute nodule controlatéral)	Adénome	-	-	-	1
10	Normalisé	B	Nodule unilatéral (homolatéral CVS)	Adénome	+++	+	+	2
11	Normalisé	C	Nodule unilatéral (homolatéral ILA)	Adénome	++	++	++	1
12	> 36,8	A	Nodule unilatéral ± discrète hyperplasie	Adénome	+	+	++	1
13	> 36,8	C	Anomalies bilatérales	Adénome	-	-	-	3

Tableau 9 : Description des 13 patients pour lesquels le RAR postopératoire a été calculé

Groupe A : résultats concordants entre ILA et ILC : pas de latéralisation

Groupe B : résultats concordants entre ILA et ILC : latéralisation gauche ou droite

Groupe C : résultats discordants entre ILA et ILC : latéralisation avec ILA, pas de latéralisation avec ILC

HPM : hyperplasie macronodulaire

ND : IHC ininterprétable

1 : rémission complète de l'HTA : tension artérielle postopératoire normale sans traitement antihypertenseur

2 : rémission partielle : tension artérielle identique au niveau préopératoire avec moins de traitement OU diminution de la tension artérielle avec le même nombre ou moins de traitement antihypertenseur

3 : absence de rémission : tension artérielle inchangée ou plus élevée avec le même nombre ou plus de traitements

VI. Discussion

Le CVS est classiquement considéré comme le gold standard dans le diagnostic de latéralisation de l'HAP : il est généralement admis que le CVS est supérieur à la TDM car celle-ci peut « fausser » le diagnostic de latéralisation en identifiant des adénomes non sécrétants qui ne jouent donc pas de rôle dans l'HAP. Cependant une étude récente a remis en cause le dogme de supériorité du CVS, et suggéré qu'il n'était en fait pas supérieur à la TDM puisque cette étude retrouvait une rémission clinico-biologique des HAP similaire que le côté opéré soit choisi selon les résultats du CVS ou de la TDM ¹².

Il est intéressant de souligner que cette étude implique que le CVS présente lui aussi des limitations : si l'on admet que la TDM est parfois mise en défaut par des adénomes non sécrétants et que le CVS et la TDM ont des performances globalement équivalentes, alors nous pouvons faire l'hypothèse que dans certains cas le CVS fait moins bien que la TDM. Nous pensons avoir identifié une situation où le CVS est à tort non latéralisé alors que le TDM fait correctement le diagnostic.

Pour comprendre notre hypothèse, il faut préciser que certains auteurs ont décrit des cas d'adénomes de Conn synthétisant également du cortisol en plus de l'aldostérone. Le terme de « Connshing » a même été proposé pour les définir ^{3,25}. On peut concevoir que ces cas de co-sécrétion d'aldostérone et de cortisol puissent être responsables de faux négatifs dans la latéralisation du CVS. Il est à noter que pour la majorité des cas de co-sécrétion décrits dans la littérature il existait un syndrome de Cushing clinique ou préclinique (freinage 1mg Dexaméthasone pathologique, ACTH freinée) concomitant à l'HAP. La preuve de la production tumorale de cortisol était affirmée par des épisodes d'insuffisances surrénaliennes aiguës transitoires postopératoires²⁰⁻²⁴. Dans ces études descriptives, les adénomes étaient également toujours de grandes tailles (entre 2 et 4 cm). En raison du caractère rétrospectif de notre étude, les données concernant la recherche d'un hypercorticisme biologique étaient manquantes pour la majorité des patients ce qui est une limite à l'extrapolation de nos résultats.

Par ailleurs, sur le plan histologique et immunohistochimique, Il a déjà été décrit l'existence d'adénomes sécrétant de l'aldostérone et exprimant conjointement CYP11B2 (aldostérone

synthase), CYP11B1 et CYP17A1 (enzymes nécessaire à la production de cortisol)^{36,42-44}. En recherchant la présence d'une corrélation entre la taille des adénomes et les types d'anticorps exprimés, certains auteurs ont montré que la petite taille d'adénome était corrélée à une expression plus importante de CYP11B2 et moins importante de CYP11B1 pour une surface tumorale donnée⁴²⁻⁴⁴. La valeur absolue d'aldostérone produite par les petits adénomes était plus faible, mais l'intensité de l'expression de CYP11B2 par surface tumorale était plus grande. Ces études ont également montré que l'expression de CYP11B1 augmentait avec la taille de la tumeur sans qu'il n'y ait d'hypercorticisme clinique ou biologique^{42,43} (freinages 1 mg Dexaméthasone et cortisoluries normaux pour tous les patients de ces études, cependant significativement plus élevés chez les patients ayant un adénome exprimant CYP11B1 en plus grande quantité dans une de ces études⁴³). Une des explications à cela pourrait être une légère surproduction de cortisol au sein de l'ASA suffisante pour élever le taux de cortisol dans la veine surrénalienne et négativer l'ILC, mais insuffisante pour engendrer un hypercorticisme clinico-biologique.

Pour pallier le risque d'erreur de latéralisation au CVS notamment si la production de cortisol est asymétrique, l'adrénaline pour normaliser les taux d'aldostérone est utilisée depuis plusieurs années dans différents centres^{17,26-28}. Une étude avait même comme objectif de définir quelle catécholamine était la plus adaptée pour le calcul des index de sélectivité et de latéralisation du CVS. Cette étude avait proposé l'utilisation de la noradrénaline pour l'index de sélectivité, et l'adrénaline pour l'index de latéralisation²⁶.

Dans le cas du patient source de notre étude, le CVS était inférieur à la TDM puisqu'il n'avait pas montré de latéralisation du côté de l'image d'adénome de 20 mm visualisée à la TDM. Or, le devenir postopératoire du patient a confirmé la justesse du diagnostic radiologique. Nous avons souhaité proposer une explication à ce manque de précision du CVS et il est apparu au regard des dosages d'adrénaline qu'un excès de cortisol pouvait être la raison du manque de sensibilité du CVS. Dans ce cas précis, l'utilisation de l'adrénaline a permis de pallier le manque de fiabilité du cortisol.

Ce patient nous a poussé à déterminer si d'autres cas similaires étaient présents dans notre cohorte de patients avec un HAP ce pourquoi nous avons réalisé cette étude rétrospective

descriptive. 12 autres patients dont 5 qui ont été opérés rentraient également dans ce cadre. Nous avons noté la tendance à une taille plus importante des adénomes des patients de ce groupe (20 mm vs 10 mm, p 0,031 soit $< 0,05$) ce qui est concordant avec les études décrites ci-dessus.

Nous pouvons faire l'hypothèse que la production de cortisol par certains adénomes plutôt de grosse taille peuvent fausser le diagnostic de latéralisation basé sur le cortisol, bien que nos très faibles effectifs rendent difficile l'extrapolation de ces résultats. Cependant la taille de l'adénome est un critère qui peut être appréhendé sur l'imagerie. Ainsi, lorsqu'un adénome de taille importante est visualisé au scanner mais que le CVS ne montre pas de latéralisation, il peut être intéressant de remettre en question la valeur du CVS. Dans ces situations, l'adrénaline comme contrôle de latéralisation semble être intéressante.

Il est à noter que les cas de discordances entre ILA et ILC restent rares et que l'adrénaline peut aussi exposer à un risque d'erreur notamment en raison de sa courte demi-vie. 1 des 5 patients ayant été opérés sur le gradient normalisé par l'adrénaline uniquement n'a pas été guéri de son HAP en postopératoire, ce qui peut être un exemple de situation où l'adrénaline est mise en défaut.

Il pourrait être intéressant d'évaluer l'intérêt de l'utilisation de la métadrénaline dans le diagnostic de latéralisation du CVS à la place du cortisol ou de l'adrénaline, notamment en raison de sa demi-vie plus longue.

Enfin, l'utilisation de la TDM et du CVS dans le diagnostic de latéralisation de l'HAP risque d'être bouleversée par l'arrivée de la scintigraphie au Métomidate, enzyme inhibitrice de la 11 β -hydroxylase et de l'aldostérone synthase. Cet examen actuellement en cours d'étude pourrait bien révolutionner la prise en charge diagnostic des HAP en se fixant spécifiquement sur les zones de synthèse de l'aldostérone, et donc sur l'origine de l'HAP ⁴⁵.

Notre étude comporte plusieurs limitations. Premièrement, les effectifs des différents groupes étaient disparates et très petits notamment dans notre groupe d'intérêt (patients du groupe C). De plus, il semble nécessaire de recueillir en préopératoire pour tous les patients un dosage de cortisol libre urinaire sur 24h ainsi qu'un dosage de cortisol à 8h après freinage 1mg Dexaméthasone même en l'absence d'hypercorticisme clinique évident, ce qui

n'a pas été le cas chez la totalité de nos patients. Ensuite, les données concernant la rémission postopératoire de l'HAP n'étaient disponibles que pour 13 des 34 patients opérés ce qui limite l'interprétation des résultats. En postopératoire d'une surrenalectomie unilatérale pour HAP, la détermination du statut tensionnel ainsi que le dosage du RAR dans les 3 à 12 mois pour tous les patients semble importante de manière à poursuivre l'analyse des pratiques, et afin d'étayer la précision du diagnostic de latéralisation du CVS. De plus, des analyses immunohistochimiques n'ont été réalisées que sur un petit échantillon de patients et sur 2 patients de notre groupe d'intérêt uniquement. Or, l'immunohistochimie semble être un outil intéressant dans la confirmation postopératoire du diagnostic d'HAP puisque les ASA sont dans l'immense majorité positifs au marquage CYP11B2. Enfin, la conclusion de l'imagerie était disponible pour la majorité des patients cependant le résultat était parfois équivoque. Il serait intéressant que dans les cas litigieux l'imagerie puisse être relue par différents radiologues afin d'obtenir une conclusion définitive.

A l'avenir, il serait intéressant d'analyser les discordances entre les résultats de l'imagerie et ceux du CVS en utilisant l'ILA et l'ILC dans une cohorte où le RAR postopératoire sera clairement mesuré pour chaque patient. Ceci permettra de définir avec plus de précision quel est le meilleur examen pour le diagnostic de latéralisation de l'HAP.

Il pourrait également être pertinent d'explorer une éventuelle corrélation entre le type de marquage en IHC (pour CYP11B2, CYP11B1, CYP17A1) et le diagnostic de latéralisation du CVS selon ILA et ILC. Ceci permettrait de renforcer ou non la théorie selon laquelle l'intensité de marquage de CYP11B1 et CYP17A1 a un impact sur les dosages de cortisol dans les veines surrenaliennes sans qu'il n'y ait d'hypercorticisme biologique.

VII. Conclusion

THÈSE SOUTENUE PAR : Duparc Éléa

TITRE : Intérêt de la mesure de l'adrénaline dans le cathétérisme des veines surrenaliennes pour le diagnostic de latéralisation de l'hyperaldostéronisme primaire.

CONCLUSION :

Le cathétérisme des veines surrenaliennes (CVS) est actuellement l'examen de référence dans le diagnostic de latéralisation de l'hyperaldostéronisme primaire (HAP). Il repose sur la mise en évidence d'un gradient latéral de sécrétion d'aldostérone, normalisé par le cortisol. Le CVS est considéré comme supérieur à la TDM, parce que celle-ci peut être prise en défaut par des adénomes surrenaliens non sécrétants. Cependant la grande étude prospective randomisée SPARTACUS a retrouvé des performances globalement égales pour le CVS et la TDM, suggérant l'existence d'adénomes surrenaliens mettant en échec le CVS.

Nous rapportons ici l'étude d'un patient pour qui la TDM identifie correctement un adénome surrenalien responsable de l'HAP alors que le CVS ne retrouve pas de latéralisation. Chez ce patient l'utilisation de l'adrénaline pour normaliser le gradient latéral d'aldostérone suggère fortement que la tumeur surrenalienne responsable d'HAP sécrétait non seulement de l'aldostérone mais du cortisol, faussant ainsi le gradient latéral du CVS.

A partir de ce patient nous avons réalisé une étude rétrospective de 114 patients qui a identifié 12 autres cas où la latéralisation normalisée par l'adrénaline était différente de la latéralisation normalisée par le cortisol. Cependant chez un de ces patients la surrenalectomie unilatérale n'a pas permis l'amélioration de l'HAP suggérant que l'utilisation de l'adrénaline peut également être mise en défaut.

Dans cette étude, les 3 adénomes avec gradient latéralisé uniquement par la normalisation avec l'adrénaline présentaient une taille plus grande que les autres. Le faible effectif rend l'extrapolation de ces résultats difficile cependant certaines études rapportent que les adénomes possédant le matériel enzymatique nécessaire à la production non seulement d'aldostérone mais également de cortisol sont plus gros que les adénomes ne produisant que de l'aldostérone.

Au total, dans les situations où un adénome de grande taille est visualisé au scanner lors d'un bilan d'HAP, il faut savoir remettre en question la véracité de l'index de latéralisation du CVS basé sur le cortisol si aucun gradient n'est démontré, puisqu'une production concomitante de cortisol par la tumeur pourrait être responsable d'une absence de latéralisation alors que l'HAP est bien latéralisé. Ces adénomes volumineux facilement mis en évidence par la TDM peuvent mettre en échec le CVS et pourraient expliquer les performances globalement comparables des deux explorations dans l'étude SPARTACUS. L'utilisation de l'adrénaline pour normaliser l'aldostérone semble être utile pour compléter le diagnostic de latéralisation du CVS dans ces situations.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 16 09 2021

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Olivier CHABRE



<p>Pr O. CHABRE CHU de Grenoble - CS10217 2^e étage - Pav les Ecrins 4 rue du Musée 38043 GRENOBLE CEDEX 9 Tél : 04.76.76.56.80</p>
--

Pour le Président
et par délégation
—
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

Service des thèses : medecine-these@univ-grenoble-alpes.fr

VIII. Annexes

1) Protocoles d'immunohistochimie pour les 3 anticorps utilisés

- Anticorps monoclonal de souris pour CYP1B2 (IHC automatique)
- Anticorps monoclonal de rat pour CYP11B1 (IHC automatique)
- Anticorps polyclonal de lapin pour CYP 17 (IHC manuelle)

CYP11B2: Benchmark XT Ventana automaton (ROCHE Diagnostics):

Realization of 3 µm slices on TOMO slides (ROCHE Diagnostics)

Paraffin melting (Benchmark XT Ventana automaton)

Antigen retrieval = buffer solution CC1 for 60 minutes (CC1 = Tris-Borate/EDTA pH 8,4)

1/2000e CYP11B2: 1 hour incubation at 37°C

Detection kit used = UltraView DAB detection Kit (ROCHE Diagnostics)

Nuclei counter-staining = Hématoxylin for 12 minutes

CYP17A1: Benchmark XT Ventana automaton (ROCHE Diagnostics):

Realization 3 µm slices on TOMO slices (ROCHE Diagnostics)

Paraffin melting (Benchmark XT Ventana automaton)

Antigen retrieval = buffer solution CC1 for 60 minutes (CC1 = Tris-Borate/EDTA pH 8,4)

1/2500e CYP17A1 1 hour incubation at 37°C

Detection kit used = UltraView DAB detection Kit (ROCHE Diagnostics)

Nuclei counter-staining = Hématoxylin for 12 minutes

CYP11B1: manual immunohistochemistry technic:

Realization 3 µm slices on TOMO slides (ROCHE Diagnostics)

Manual paraffin melting: (Toluene 3x5min + Alcohol 100° 3x5min + Alcohol 96°C 1x3min)

Blocking endogen peroxydases: (H₂O₂ 1% for 10min)

Antigen retrieval (Cocotte-minute pendant 2min en Tampon Citrate pH6)

CYP11B1 au 1/20e incubation at room temperature all night

Secondary antibodies (simple stain MAXPO (MULTI) - Nichirei Biosciences - ref:414152F) for 30min

DAB reagent (VECTOR NovaRed - peroxydase substrate kit - ref:SK4800) for 10min

Nuclei counter-staining (Hématoxylin 3min + diluted HCl 30sec + diluted NH₄OH 30sec)

2) Immunohistochimie : complément

	Groupe A				Groupe B						Groupe C	
Patients	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Histologie	Ad	HPM	Ad	Ad	Ad	Ad	Ad	Ad	HPS	HPS	Ad	HPS
CYP11B2	+++	+++	+	0	+++	+++	+++	+++	+	+	++	+
CYP11B1	0	0	+	++	+	0	0	ND	++	ND	++	ND
CYP17A1	0	+	++	+++	+	++	+	+	+++	+++	++	+++
Taille Ad. (mm)	4+5	10 HPM	7	15	13	10	4	10	HPS	HPS	20	HPS
Statut tensionnel	1	3	1	3	2	1	2	2	2	2	1	3
Rémission RAR	oui	oui	non	-	oui	-	-	oui	-	-	oui	-

Tableau 10 complément du tableau « 5 » : ajout du statut tensionnel et du statut « rémission du RAR postopératoire »

Ad : Adénome

HPS : hyperplasie simple ou micronodulaire

HPM : hyperplasie macronodulaire

Groupe A : résultats concordants entre ILA et ILC : pas de latéralisation

Groupe B : résultats concordants entre ILA et ILC : latéralisation gauche ou droite

Groupe C : résultats discordants entre ILA et ILC : latéralisation gauche ou droite avec ILA, pas de latéralisation avec ILC

(0) : score = 0, absence de coloration ; (+) : score = 15 – 150, coloration faible ; (++) : score = 160 – 250, coloration modérée ; (+++) : score = 260 – 300, coloration intense ; ND : ininterprétable

1 : rémission complète de l'HTA : tension artérielle postopératoire normale sans traitement antihypertenseur

2 : rémission partielle : tension artérielle identique au niveau préopératoire avec moins de traitement OU diminution de la tension artérielle avec le même nombre ou moins de traitement antihypertenseur

3 : absence de rémission : tension artérielle inchangée ou plus élevée avec le même nombre ou plus de traitements

RAR : rapport aldostérone / rénine. « oui » : 36.8 postopératoire. « non » : RAR > 36.8 postopératoire. « - » : non calculé

IX. Bibliographie

1. Connell JMC, Davies E. The new biology of aldosterone. *J Endocrinol*. 2005. doi:10.1677/joe.1.06017
2. Baguet JP, Steichen O, Mounier-Véhier C, Gosse P. 2 - epidemiology of PA, who should be screened for sporadic PA. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016. doi:10.1016/j.ando.2016.01.006
3. Arlt W, Lang K, Sitch AJ, et al. Steroid metabolome analysis reveals prevalent glucocorticoid excess in primary aldosteronism. *JCI insight*. 2017;2(8):1-14. doi:10.1172/jci.insight.93136
4. Laurence Amar, Jean Philippe Baguet, Stéphane Bardet PC, Bernard Chamontin, Claire Douillard, Pierre Durieux, Xaxier Girerd, Philippe Gosse, Anne Hernigou, Daniel Herpin, Pascal Houillier, Xavier Jeunemaitre, Francis Joffre, Jean-Louis Kraimps, Hervé Lefebvre, Fabrice Ménégaux, Claire Mounier-Véhier, Juerg Nuss P-F, Plouinl, Yves Reznik, Olivier Steichen, Antoine Tabarin, Maria-Christina Zennaro, Franck Zinzindohoue OC. 1 - introduction and handbook.
5. Yves Reznik a,*, Laurence Amarb AT c. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 3: Confirmatory testing.
6. Young WF. Primary aldosteronism : renaissance of a syndrome. 2007;607-618. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02775.x
7. Douillard C, Houillier P, Nussberger J, Girerd X. SFE/SFHTA/AFCE Consensus on Primary Aldosteronism, part 2: First diagnostic steps. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016. doi:10.1016/j.ando.2016.02.003
8. Steichen O, Amar L, Chaffanjon P, Kraimps J-L, Ménégaux F, Zinzindohoue F. 6 - Adrenal surgery. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016;77:220-225. doi:10.1016/j.ando.2016.01.009
9. Antoinette Pechère-Bertschi, Daniel Herpin HL. 7 - medical treatment of primary aldosteronism. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016.
10. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, et al. Primary Aldosteronism An Expert Consensus Statement on Use of Adrenal Vein Sampling for the Subtyping of Primary Aldosteronism. 2013;151-160. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02097
11. Reincke M. Adrenal vein sampling for subtyping in primary aldosteronism. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(9):718-719. doi:10.1016/S2213-8587(16)30113-9
12. Dekkers T, Prejbisz A, Kool LJS, et al. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016. doi:10.1016/S2213-8587(16)30100-0
13. Kline G, Holmes DT. Adrenal venous sampling for primary aldosteronism : laboratory medicine best practice. 2017;911-916. doi:10.1136/jclinpath-2017-204423
14. Stéphane Bardet, Bernard Chamontin, Claire Douillard, Jean-Yves Pagny, Anne Hernigou, Francis Joffre P-F, ois Plouin OS. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 4: Subtype diagnosis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016.
15. Riestler A, Fischer E, Degenhart C, et al. Sampling in Primary Aldosteronism. 2014;99(June):1035-1039. doi:10.1210/jc.2013-3789
16. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A Prospective Study of the Prevalence of Primary Aldosteronism in 1 , 125 Hypertensive Patients. 2006;48(11). doi:10.1016/j.jacc.2006.07.059
17. Dekkers T, Deinum J, Schultzekool LJ, et al. Plasma metanephrine for assessing the selectivity of adrenal venous sampling. *Hypertension*. 2013;62(6):1152-1157. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01601
18. Mulatero P, Bertello C, Sukor N, et al. Impact of different diagnostic criteria during adrenal vein sampling on reproducibility of subtype diagnosis in patients with primary aldosteronism. *Hypertension*. 2010. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146613
19. Fallo F, Bertello C, Tizzani D, et al. Concurrent primary aldosteronism and subclinical cortisol hypersecretion: a prospective study. *J Hypertens*. 2011;29(9):1773-1777. doi:10.1097/HJH.0b013e32834937f3
20. Späth M, Korovkin S, Antke C, Anlauf M, Willenberg HS. Aldosterone- and cortisol-co-secreting adrenal tumors: The lost subtype of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):447-455. doi:10.1530/EJE-10-1070
21. Sugawara A, Takeuchi K, Suzuki T, Itoi K, Sasano H, Ito S. A case of aldosterone-producing adrenocortical adenoma associated with a probable post-operative adrenal crisis: Histopathological analyses of the adrenal gland. *Hypertens Res*. 2003;26(8):663-668. doi:10.1291/hypres.26.663
22. Suzuki J, Otsuka F, Inagaki K, et al. Primary aldosteronism caused by a unilateral adrenal adenoma accompanied by autonomous cortisol secretion. *Hypertens Res*. 2007;30(4):367-373. doi:10.1291/hypres.30.367
23. Honda T, Nakamura T, Saito Y, Ohyama Y, Sumino H, Kurabayashi M. Combined primary aldosteronism and preclinical Cushing's syndrome: An unusual case presentation of adrenal adenoma. *Hypertens Res*. 2001;24(6):723-726. doi:10.1291/hypres.24.723
24. Adachi J, Hirai Y, Terui K, et al. A report of 7 cases of adrenal tumors secreting both cortisol and aldosterone. *Intern Med*. 2003;42(8):714-718. doi:10.2169/internalmedicine.42.714

25. Beuschlein F, Reincke M, Arlt W. The impact of Conn's syndrome - Mild cortisol excess in primary aldosteronism drives diabetes risk. *J Hypertens.* 2017;35(12):2548. doi:10.1097/HJH.0000000000001550
26. Baba Y, Hayashi S, Nakajo M. Are catecholamine-derived indexes in adrenal venous sampling useful for judging selectivity and laterality in patients with primary aldosteronism? *Endocrine.* 2013;43(3):611-617. doi:10.1007/s12020-012-9793-x
27. Goupil R, Wolley M, Ahmed AH, Gordon RD, Stowasser M. Does concomitant autonomous adrenal cortisol overproduction have the potential to confound the interpretation of adrenal venous sampling in primary aldosteronism? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(4):456-461. doi:10.1111/cen.12750
28. Goupil R, Wolley M, Ungerer J, et al. Use of plasma metanephrine to aid adrenal venous sampling in combined aldosterone and cortisol over-secretion. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports.* 2015;(November). doi:10.1530/EDM-15-0075
29. Meunier C, Blondelle D, Faure P, et al. Development and validation of a method using supported liquid extraction for aldosterone determination in human plasma by LC-MS/MS. *Clin Chim Acta.* 2015;447:8-15. doi:10.1016/j.cca.2015.05.007
30. Fallo F, Pezzi V, Barzon L, et al. Quantitative assessment of CYP11B1 and CYP11B2 expression in aldosterone-producing adenomas. *Eur J Endocrinol.* 2002. doi:10.1530/eje.0.1470795
31. Messenger E, Adenomas A. INSERM Unit 36, College de France (F.P., P.C.), 75005 Paris, France; and the Second Department (K.R., E.G.) and the First Institute. 2015;77(3):677-682.
32. Nishimoto K, Koga M, Seki T, et al. Immunohistochemistry of aldosterone synthase leads the way to the pathogenesis of primary aldosteronism. *Mol Cell Endocrinol.* 2016. doi:10.1016/j.mce.2016.10.014
33. Nishimoto K, Nakagawa K, Li D, et al. Adrenocortical zonation in humans under normal and pathological conditions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010. doi:10.1210/jc.2009-2010
34. Boulkroun S, Samson-Couterie B, Golib Dzib JF, et al. Adrenal cortex remodeling and functional zona glomerulosa hyperplasia in primary aldosteronism. *Hypertension.* 2010. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158543
35. Nakamura Y, Maekawa T, Felizola SJA, et al. Adrenal CYP11B1/2 expression in primary aldosteronism: Immunohistochemical analysis using novel monoclonal antibodies. *Mol Cell Endocrinol.* 2014. doi:10.1016/j.mce.2014.05.002
36. Francesca Gioco,* Teresa Maria Seccia,* Elise P. Gomez-Sanchez, Gian Paolo Rossi CEG-S. Expression and Detection of CYP11B2 and CYP11B1 in the Adrenal Cortex.
37. Racz K, Pinet F, Marton T, Szende B, Glaz E, Corvol P. Expression of steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids and corticosteroid production in aldosterone-producing and "nonfunctioning" adrenal adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993. doi:10.1210/jcem.77.3.8370688
38. Nakamura Y, Kitada M, Satoh F, et al. Intratumoral heterogeneity of steroidogenesis in aldosterone-producing adenoma revealed by intensive double- and triple-immunostaining for CYP11B2/B1 and CYP17. *Mol Cell Endocrinol.* 2016. doi:10.1016/j.mce.2015.11.014
39. Gomez-Sanchez CE, Qi X, Velarde-Miranda C, et al. Development of monoclonal antibodies against human CYP11B1 and CYP11B2. 2013. doi:10.1016/j.mce.2013.11.022
40. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(9):689-699. doi:10.1016/S2213-8587(17)30135-3
41. Burrello J, Burrello A, Stowasser M, et al. *The Primary Aldosteronism Surgical Outcome Score for the Prediction of Clinical Outcomes After Adrenalectomy for Unilateral Primary Aldosteronism.* Vol 272.; 2020. doi:10.1097/SLA.0000000000003200
42. Ono Y, Nakamura Y, Maekawa T, et al. Different expression of 11 β -hydroxylase and aldosterone synthase between aldosterone-producing microadenomas and macroadenomas. *Hypertension.* 2014;64(2):438-444. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02944
43. Nanba K, Tsuiki M, Sawai K, et al. Histopathological diagnosis of primary aldosteronism using CYP11B2 immunohistochemistry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1567-1574. doi:10.1210/jc.2012-3726
44. Daniel E Shumer NJNPS. Immunohistochemical, genetic and clinical characterization of sporadic aldosterone producing adenomas. *Physiol Behav.* 2017;176(12):139-148. doi:10.1016/j.mce.2015.04.022.Immunohistochemical
45. Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K, et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of 11C-metomidate positron emission tomography (PET)-CT for lateralizing aldosterone secretion by Conn's adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):100-109. doi:10.1210/jc.2011-1537

X. Serment d'Hippocrate

Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

”

XI. Remerciements

Les parents, un simple merci ne sera jamais à la hauteur ce que j'ai à vous dire.
Merci d'avoir cru en moi à 1000 % chaque année durant !

Dad, tu as su gérer (et même anticiper !) mes blues printaniers annuels (en me forçant à faire des siestes sans me réveiller, en m'emmenant manger « juste deux heures » chez les grands parents (tu parles !), en allant faire du roller au bord du lac... J'ai réussi à tenir le choc de ces 10 ans grâce à toi.

« N'ayez pas peur », je crois que c'est ton objectif que de me rentrer ça dans le crâne, j'y arrive petit à petit ☺
Tu as su avant moi que je choisirai endocrino plutôt que pédiatrie, c'est dire si tu me connais bien ! Tu m'as soutenu à chaque étape de ma vie professionnelle et personnelle. Mention spécial pour la Hotline 24-24 Excel et Word qui m'aura épargné des HEURES, que dis-je, des SEMAINES entières de travail, que ce soit pour mes fiches de révision ou mes formules excel du genre : =SIERREUR(((Y44/RECHERCHEV(X44;DDD!\$A\$3:\$C\$39;3;FAUX)));0)+SIERREUR(((Y44/RECHERCHEV(X44;DDD!\$B\$3:\$C\$39;2;FAUX)));0). Qui d'autre que toi aurais eu cette patience ?

Merci aussi pour ce confinement slackline, puzzle et table basse, c'était parfait.

Tu as toujours su me soutenir, me motiver, et être enthousiaste pour tous mes projets, je ne pouvais pas rêver mieux comme Dad.

Manman, je me rappellerai toujours de ce que tu m'as dit en débutant médecine, se souvenir que les patients ont peur ! Et que les soignants dont tu te rappelles, ce sont ceux qui se sont assis à côté de toi pour te faire des dessin et t'expliquer les choses posément, ceux qui répondent à tes craintes. Je vais m'astreindre à ressembler à ce genre de médecin là, et si j'y arrive tu y seras pour quelque chose. J'ai appris avec toi malgré tout (un peu) la rigueur, la précision, le perfectionnisme, et bien que tu ne le penses pas (toujours) comme une qualité, je vais en avoir besoin et je vais en tirer profit. Et puis merci pour tous ces trèfles à quatre feuilles pour chacun de mes concours, c'est un peu grâce à eux que j'en suis là !! Merci pour m'avoir appris à me servir d'une machine à coudre, ça m'aura donné des belles heures de plaisir et d'échappatoire.

Tu as toujours été là pour moi, et je sais que les WE à Montagnat, on y mange bien et on se fait chouchouter un truc sympa ! Merci pour tous tes conseils de plantes et les petites fraises que j'ai pu déguster jusqu'à il y a peu !

Jojo, tu m'as appris à ne jamais se satisfaire de ce qui ne va pas (et je ne parle pas que des logiciels pourris !). C'est important dans la vie de savoir dire non et tu es souvent là pour me le rappeler. Tu es un chouette frangin avec qui j'aurai toujours le plaisir de re re re re regarder Friends. Et je viendrai te voir à Toulouuuuuse voir tes tichats c'est promis !! Et merci pour ton aide précieuse pour tusaquoi mais si je le dis on va croire que j'ai trafiqué mes résultats... ;)

Papi, Mamie, Mamie, Papy, Jean Ba & Margo, Vincent & Cath, Anne & Fab, Jacques & Caro, Jean-Mi & Bruna, Lolo & Fred : quelle chance j'ai d'avoir une famille aussi COOL ! Vous m'avez encouragé à chaque étape de ces longues études et je vous remercie tous ! (Fred, tu vas pouvoir m'appeler Doc pour de vrai maintenant ?!)

Gisou, tu es un modèle de courage et de persévérance. J'admire ta mémoire infinie, et ta manière d'être intéressée par des choses tellement différentes. Puis tu as ce don d'aimer tout le monde et on devrait tous essayer de te ressembler un peu plus. C'est toujours utile de papoter avec toi car on finit toujours par remettre en question nos certitudes. Je réfléchis d'ailleurs encore à si je préfère les crocos ou les requins...Et, à très vite pour un nouveau marathon Desperate Housewives :)

Tous les petits cousins : **Max, Math, Mathou, Elinette, Jalinette, Marlies, Elisette, Antho, Lulu, Alex, Elyna, Lhéo, Amélia**, vous m'aurez fait bien rire et je suis toujours ravie de vous retrouver chez les GP. Spéciale dédicace à Mathou qui m'aura demandé cent fois « pourquoi on redouble la première année, c'est vraiiiement dur ? » puis qui m'aura gentiment répété chaque année « ah mais t'as pas encore fini là ? ». PS : plus qu'un an !

Nelly-chou (Q), il me faudrait une ramette de A3 recto verso pour tout te dire !

MERCI d'avoir été l'autre partie de moi toutes ces années. Ces soirées infinies de discussions en tout genre (quelques fois houleuses mais toujours pour en tirer que du bon) m'ont permis de toujours voir plus clair d'ouvrir les yeux un nombre certain de fois. Je ne serais pas la même sans toi à mes côtés ! Tu me fais rire, tu me connais par cœur et ce qu'on a c'est sacré ! Ces tonnes d'Oursons et M&M's ingurgités en jouant (en *gagnant*) à Mario et en regardant Kronk et Flynn pour la 1000^{ème} ont forgé 50 % de ma personnalité c'est certain ;) Pour nos moments couture, nos ballades, nos instants de piano vraiment drôles (certains seront jaloux), merciiii !! Et je sais qu'on ne va pas s'arrêter d'ailleurs, ça me réjouit tellement ☺

Tout ça est infime et ne décrit pas le centième de la reconnaissance que j'ai pour toi et pour l'amitié que tu m'as donné depuis ce mémorable 01 01 2008. Nellysement tienne pour toujours <3

Dianou (B 2,5) presque 28 ans de vie totale et 25 ans de vie commune. Ma besta de petite section, ma meilleure copine de la récré avec qui le contact aura perduré grâce aux feuilles Diddl disons-le. Je ne te vois jamais assez mais à chaque fois j'ai l'impression de ne t'avoir jamais eu très loin très longtemps. On se comprend, c'est tout ! Tu es mon modèle de persévérance, quand je pense à une épreuve qui m'attend, je me dis que Diane elle n'aurait pas peur et elle foncerait tête baissée et avec le sourire en plus. Et à la fin, ça marche TOUJOURS. Tu es pleine de ressource et c'est une chance de t'avoir comme B2. Et je suis ravie de pouvoir bientôt faire officiellement un peu partie de ta famille, c'est un immense honneur ☺

STEVIE B, notre rencontre fut improbable mais incroyable ☺ Cet Erasmus aura été la plus chouette période de ces études et c'est quand même grâce à toi ;)

Je ne sais pas comment tu fais pour avoir tout le temps le sourire, tu es invariablement de bonne humeur et quand je pense à toi Stevie, je vois ta petite tête blonde avec les yeux brillants de *happy tears*. Tu rayannes ! Tu es mon remède à la mélancolie et même dans les moments pas rigolos tu sais toujours me faire rire. C'est un DON que tes patients sauront admirer autant que moi. Je suis sûre ☺

Tu es un incroyablement douée pour tout, rien ne te fait peur et tu brilles à chaque fois ! Pour tous ces instants de KEVIN & ALAN et pour tous les autres, pour la découverte du color pouring, pour l'alarme incendie qui sonne pendant le petit dej, pour la chanson de la nuit, pour tout ça, merci !!! Je t'adore Stevie.

Clément, je serai toujours impressionnée par tes ressources et ta force mentale hors du commun. Tu m'as appris à prendre du recul, à me poser intérieurement et à prendre les choses comme elles viennent.

J'ai aussi grâce à toi et après 5 ans à Grenoble il faut le dire, appris à repérer correctement le Vercors, Belledonne et Chartreuse, et j'ai commencé à profiter de cette ville-maison avec toi.

Merci aussi pour toute cette culture immense que tu auras partagé avec moi, des oiseaux, aux fleurs à la musique...et à la culture des tomates pour laquelle on a clairement brillé.

Thomas : l'avantage d'être interne, c'est qu'on a des résidents ;) Un résident dont je me souviendrai ☺ merci sincèrement pour ces sorties plein air à chaque fois géniales, avec bien sur une mention très spéciale pour la grande lance de domaine.

Je sais que tu avais été marqué par l'histoire du *robot*, mais à moi ton amitié m'aura permis c'est certain d'être plus à l'écoute de « mon enfant intérieur » ;) Grace à toi j'ai commencé à comprendre que la vraie vie c'est celle qu'on ne connaît pas encore, et non pas celle qu'on a envie d'imaginer. Et surtout, qu'il ne faut pas en avoir peur. Et puis, tant pis pour GitHub et SourceTree, je ferai appel à toi pour ma prochaine thèse sur « quelle est la meilleure pizza des quais » ou « quel est le meilleur James Bond ».

Les copains ☺

Laura la force tranquille que j'adore (dommage je ne reviendrai plus chez toi c'est trop bizarre), **Charlou** le roi du rizzotto le plus cool de toute la planète, **Arthur** qui me fait toujours autant rire, **Edouard & Arnaud** qui ont trouvé la réponse parce qu'ils sont trop forts, **Julien** avec qui je n'ai pas fini de réciter les répliques de Shrek et HIMYM, **Martin** le savant fou (fou > savant ?), **Meg** la sur-femme toujours plus impressionnante, **Nathou** avec qui j'ai hâte de rejouer à SOS ouistitis et *vraiment* hâte de gagner aux fléchettes, **John** mon binôme de photo de bac, mon *Bro* de l'orchestre, mon adversaire au ski de fond (sans rancune ?), **Justine & Guillaume** et leurs très bons goûts de jeux de société (☺), **Marine** tellement cool (!) que j'ai hâte de côtoyer plus, **Estelle & Sam** toujours de bonne humeur avec leurs rires communicatifs...enfin toute la team *weekly tacos meeting* ! C'est pas simple d'être à 100 % dans le move quand on est loin et étudiant mais avec vous, ça a marché ☺ Je sais que les soirées Caribou ne sont pas prêtes de se terminer (bien que sans Jaja, on est grands maintenant). Y'a encore trop de gras à partager, et je compte bien rattraper mon retard. Vous êtes un bon gros tat de copain.

Raph, merci pour ces centaines de blind-test (pour lesquels je reconnais ne pas être toujours à la hauteur). Merci pour m'avoir accueilli à l'impro et j'espère que tout ça ne va pas s'arrêter de si vite... ☺ Et je penserai toujours à toi si j'ai un crime à cacher ;)

Roro & Claire, la distance ne nous séparera pas !! Elle nous servira juste à faire de beaux WE et cette fois on en fait plus qu'un par an. L'externat avec vous c'était top :) Et merci Roro pour cette coloc qui a été un immense soutien pendant ces deux années :)

Pour mes copains des Ecrins,

Loulou la goinfre que j'adore et qui a été mon double pendant ces 6 mois de diabéto. Je n'y serais pas arrivé sans toi, et j'avoue que je suis souvent que ravie que tu ne sois pas chirurgien ;) Merci ma Bouchbouch tu es parfaite ;) **Salomé** tu es l'incarnation de la sagesse qui m'a fait gagner en sérénité et en force de caractère. Tu mérites 1000 fois ton poste aux Ecrins et tes futurs étudiants seront chanceux de t'avoir, n'en doute jamais.

Paupo la bonne humeur, Paupo le smile, Paupo la metteuse d'ambiance, c'est toujours un plaisir d'être dans la même pièce que toi ☺ **Camille** la fille toujours hyper bien sapée (nan t'inquiète tu as aussi d'autres qualités, ;)) je t'admire pour tes centaines de projets différents en cours, tu es un modèle de persévérance. **Manon LG** de qui j'ai l'impression d'être si différente mais si proche en même temps. Le petit chat noir avec qui je compte bien rejouer à TowerFall et unstable Unicorns. **Marine** (& Gomette), la douceur, la fragilité mais en même temps la force de caractère ! Merci d'avoir été là quand j'en avais besoin (et pour mes pancakes du petit dej). **Elise**,

collègue d'été studieux, tu y es presque, et ça va être super :) **Nathan** l'imprévisible, j'ai hâte d'être ta collègue Annécienne ! **Adel** le chat blanc (!!), merci pour toutes ces nuits d'astreinte, je crois qu'on te doit tous une reconnaissance éternelle !! **Nico** le grand sage que je n'ai pas encore eu trop l'occasion de côtoyer, mais ça ne saurait tarder ☺, et **JUUU** avec qui j'ai tant de glace à rattraper ! Le rayon de soleil parfois grincheux mais toujours rigolo qui court 3 jours par semaine dans les Ecrins, c'était un plaisir ;) Sans oublier mon petit **Ramzi & Anne-So** avec qui le tiroir magique aura eu son heure de gloire. Vivement les prochaines soirées sushi sans alcool. Et **Adèle** avec qui on ira faire la tournette, on l'a dit !! ☺

Isa & Camille, quelle team de rêve on a fait avec la Bouch' ! Quelle symbiose, quel bonheur de vous avoir eu ces quelques moi de diabéto, la crème solaire (Nivea ou rien), les muffins pomme cannelle, les « lacs Richard » ;), vous avez été mon kit de survie !!! Vous avez été indispensables et je suis certaine que la distance ne changera rien à tout ça. Tous ces lon(oo)ngs repas d'internat me manqueront.

Et vos muscles de démenageuses aussi, mais ça, on aura le temps d'en reparler ;) (Et le G20 nous attend rappelez-vous...)

Et tous les autres **externes & résidents du TURFU** qui ont transformé notre semestre d'été 2020. Mention spéciale à **Adrien** et notre sitting devant les Ecrins, je n'oublierai pas 0:)

Et **Manon Manon Manon** bien sûr, l'assistante de mes rêves qui m'aura bien fait rire pendant toutes ces RCP (oups je l'ai dit). J'ai eu une chance incroyable de t'avoir comme conseillère perso pendant 6 mois. Tu es une médecin admirable et une amie extra. Tu as su trouvé l'équilibre parfait entre tout ça (et je sais que les suivantes qui se reconnaîtront sauront faire de même). Merci Manon je ne t'oublierai pas ☺ Et je te promets d'arrêter avec mes thyroïdes en tissu (peut être juste un dernier coussin taille baby)

J'ai eu une chance INOÛÏE d'être entourée par équipe aussi soudés. C'est rare et c'est un don réservé aux Ecrins qui saura perdurer j'en suis sûre. L'internat c'est pas simple, mais grâce à vous, c'était chouette. J'ai même peur de me dire que ça va me manquer !

Pr Chabre, si je suis endocrinologue aujourd'hui c'est grâce à vous. Dès la P1 alors que je n'avais jamais entendu parler du mot endocrinologie, j'ai su que je pourrais m'y plaire. Vous n'êtes pas un enseignant comme les autres et je sais que je ne suis pas la seule qui a aimé l'endocrinologie grâce à vous. Votre rigueur et méthodologie saura m'aider pour toute la suite de ma carrière (je ne parle pas que des fiches RCP) ! Vous nous forcez à toujours nous demander de quoi le patient se plaint pour répondre à son problème et j'espère y arriver aussi bien que vous.

Merci énormément pour m'avoir accompagnée et guidée pour le mémoire et la thèse.

Marie Muller, merci pour les nombreuses heures passées à mes côtés, pour ta disponibilité sans faille et ton aide toujours précieuse. Tu as les réponses à toutes les questions qu'on peut se poser (autant que UpToDate) et c'est toujours un plaisir de savoir qu'on peut compter sur toi. Merci beaucoup d'avoir accepté de faire partie de mon jury, c'était un honneur ! Je te remercie aussi pour l'intérêt que tu portes aux internes en général, pour ta volonté de nous faire connaître le monde libéral, pour ta volonté de faire bouger les choses, tu es un vrai moteur pour nous tous. Et puis, je pense que tu es celle que j'aurai le plus appelé pendant les astreintes, et je n'ai jamais eu peur de le faire bien au contraire. Un grand merci Marie.

Pr Ormezzano, et **Dr Rodière**, merci beaucoup d'avoir accepté de faire partie de mon jury, j'aurai le plaisir de vous revoir en visio lors des prochaines RCP HTA avec Annecy. **Dr Rodière**, merci pour votre liste de patient et votre aide dans le recueil de données.

Pr Chaffanjon, merci beaucoup pour votre participation à mon jury. Merci également pour vos dessins en cours d'anatomie de P1, je me rappellerai particulièrement du module 5 bien compliqué mais que vous avez réussi à nous faire apprécier.

Pr Sturm, merci beaucoup de m'avoir accompagnée dans mon M1 et dans le jury de cette thèse, c'est grâce à vous que la partie immunohistochimie a pu être réalisée. Et, je n'aurais jamais regardé des surrénales dans un microscope sans vous, et je m'en souviendrai.

Nelly Wion, je te remercie pour ta sagesse, ton humilité et ta bienveillance. Tu m'as appris à ne pas me précipiter, à toujours me donner le temps de refaire les choses, et à accepter qu'il y en a qu'on ne comprendra pas. J'ai apprécié les nombreuses discussions que l'on aura eu ensemble, médicales ou non ! Tu as été d'un grand soutien pendant toutes ces années et notamment tu m'as aidé à ne pas minimiser les difficultés de l'internat.

Pour les chefs de diabéto & Nutrition : **Sandrine L, Cécile, Anne-Laure, Sandrine C, Jess** et **Mr Benhamou**. Merci d'avoir su être à l'écoute quand j'en avais besoin, et pour ces visites de diabéto où on en apprend toujours plus (et je penserai aux bilans nut pour chacun de mes patients hospitalisés c'est promis). A Grenoble nous avons la chance de faire partie d'une équipe de pointe en diabétologie, et vous avez su me donner de l'intérêt pour les nouvelles technologies qui ne font que s'améliorer. J'espère que je saurai participer à l'accompagnement de ces patients aussi bien qu'ils le sont grâce à vous tous ici. #TROPFIERED'ETREGRENOBLOISE

Puis tout **le reste des Ecrins**, merci pour votre gentillesse et votre disponibilité sans faille. Merci aux **infs** et **AS** pour leur confiance et la patience (souvent.. !), et mention spéciale à **Elisabeth** avec qui c'était toujours sympa de discuter en allant chercher son masque le matin...

Merci à la merveilleuse équipe de pédiatrie : **Cyril, Clémentine, Anne, Justine, Anne-Laure, Daphné**. C'est une véritable chance que de travailler avec vous. On aborde la médecine vraiment différemment et on apprend à être à l'écoute et à prendre le temps de discuter avec les patients et familles. Vous êtes tous d'une gentillesse inégalable et je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté (et ce n'est pas tout à fait fini !). Mention spéciale pour **Cyril** qui a eu la patience et la gentillesse de m'accompagner dans mon mémoire, c'était un vrai plaisir que de faire équipe avec toi. **Anne-Laure**, tu as aussi une mention spéciale bien sur puisque tu as été ma béquille sur ces dernières semaines un peu...chargées. Merci pour ta gentillesse et ton soutien sans faille, et à très bientôt autour d'un scone :)

Et enfin (transition toute trouvée), merci à toute l'équipe d'Annecy : **Agnès**, la médecin la plus dévouée que je connaisse, **Sandrine** la pro de l'ETP, **Sandrine** d'une douceur et d'une patience incroyable, **Marlène** ma super cheffe de garde ;), **Florence** qui m'a permis de faire ma première consultation d'endoc seule, **Dr Hafid** qui sait nous faire aimer les pieds...!, et toutes les **infs** et **AS** absolument fantastiques qui m'ont apporté que du positif l'an passé (merci pour tous nos super gouters), que j'aurai un immense plaisir à retrouver très bientôt.