

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Cinétique d'évolution morphologique et biologique dans l'hyperplasie
macronodulaire bilatérale des surrénales : une étude préliminaire
rétrospective multicentrique**

Présentée et soutenue publiquement le 8 octobre 2021 à 16h
Au Pôle Recherche
par Pierre-Loup HERMAN

JURY

Président :

Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHEM

Assesseur :

Monsieur le Professeur Olivier ERNST

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Stéphanie ESPIARD

Travail du Service d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques

Avertissement :

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

Table des matières

ABREVIATIONS	7
LISTE DES FIGURES ET TABLES	10
INTRODUCTION	13
I- La surrénale	13
1) Anatomie et embryologie	13
A. Généralités	13
B. Rapports, vascularisation et innervation	14
C. Embryologie	17
2) Organisation de la physiologie surrénalienne	18
A. Corticosurrénale : généralités sur la stéroïdogénèse	19
B. Corticosurrénale : structure et rôle physiologique	19
C. Médullosurrénale : catécholamines	23
3) Méthodes d'exploration morphologique et fonctionnelle de la surrénale	25
A. Généralités sur l'imagerie	25
B. Imagerie morphologique	26
C. Imagerie fonctionnelle de la corticosurrénale	30
II- Syndrome de Cushing	32
1) Généralités	32
A. Définition, épidémiologie et pronostic	32
B. Manifestations cliniques	33
2) Diagnostic	35
A. Diagnostic positif	35
B. Diagnostic étiologique	35
C. Diagnostic différentiel	38

3) Formes particulières	40
A. Hypercortisolisme infra-clinique	40
B. Syndrome de Cushing se présentant comme une urgence médicale	41
III- L'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales	41
1) Présentation	41
A. Généralités	41
B. Manifestations clinico-biologiques	42
C. Formes syndromiques	43
D. Histologie	44
E. Imagerie.....	46
F. Diagnostics différentiels	47
G. Prise en charge thérapeutique	51
2) Physiopathologie	53
A. Voie de signalisation AMPc/PKA	54
B. Altération de la voie AMPc/PKA	55
C. Expression illégitime de récepteurs couplés à la protéine G	56
D. Régulation paracrine par l'ACTH	59
E. Mutation d'ARMC5	60
3) Rationnel de l'étude et objectifs	63
MATERIELS ET METHODES	64
I- Caractéristiques de l'étude	64
II- Population	65
III- Collecte des données	66
IV- Analyses	68
RESULTATS	72
I- Caractéristiques de la population étudiée	72

1) Données épidémiologiques	72
2) Complications du syndrome de Cushing	79
3) Recherche de récepteurs illégitimes.....	82
4) Manifestions cliniques particulières associées.....	82
II- Evolutions hormonales et morphologiques.....	81
1) Données hormonales à chaque visite	84
2) Données morphologiques à chaque visite.....	84
3) Etude comparative entre la première et la dernière visite de chaque patient	87
III- Etude d'une corrélation morphobiologique	89
1) Corrélation entre les données hormonales et morphologiques en base.....	89
2) Corrélation entre l'évolution hormonale et morphologique au cours du suivi.....	92
IV- Description de l'évolution morphologique dans deux sous- groupes.....	94
1) Patients ayant bénéficié d'une surrénalectomie au cours du suivi.....	92
2) Patients mutés pour <i>ARMC5</i>	94
A. Evolution du bilan glucocorticoïde.....	96
B. Evolution du bilan morphologique.....	98
DISCUSSION	100
CONCLUSION	107
REFERENCES	108
RESUME.....	119

ABBREVIATIONS

A

AC : Adénylate Cyclase

ACIC : Adénome cortisolique
infraclinique

ACTH : *Adrenocorticotropic hormone*

AIMAH : ACTH *Independant*
Macronodular Adrenal Hyperplasia

AMPc : Adénosine Monophosphate
Cyclique

ARM : *Armadillo Repeat*

ARMC5 : *Armadillo Repeat Containing5*

ATP : Adénosine triphosphate

AVP : Vasopressine

B

BTB : *Bric-a-Brac, Tramtrack and*
Broad-complex

C

CBG : *Cortisol Binding Globulin*

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLU : Cortisol Libre Urinaire

CREB : *cAMP Response Element*
Binding protein

CREM : *cAMP Responsive Element*
Modulator

D

DHEA : Déhydroépiandrostérone

DS : Densité Spontanée

DXM : Dexaméthasone

G

GR : *Glucocorticoid Receptor*

H

HAP : Hyperaldostérisme primaire

HBMS : Hyperplasie Bilatérale
Macronodulaire des Surrénales

HCG : *Human chorionic gonadotropin*

HCS : Hyperplasie Congénitale des
Surrénales

HDL : *High Density Lipoprotein*

HI : Hypercortisolisme Infraclinique

HLRCC : *Hereditary Leiomyomatosis*
and Renal Cell Cancer

HTA : Hypertension artérielle

HMJ : Hyperglycémie modérée à jeun

I

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSL3 : *Insulin-like Leydig cell marker 3*

IRC : Insuffisance rénale chronique

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IS : Incidentalome Surrénalien

L

LC-MS/MS : *Liquid Chromatography coupled to tandem Mass Spectrometry*

LDL : *Low Density Lipoprotein*

LH : *Luteinizing Hormone*

M

MAS : *McCune-Albright Syndrome*

MC2R : Récepteur de la mélanocortine de type 2

MR : *Mineralocorticoid Receptor*

N

NEM1 : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1

17-OHS : 17-Hydroxy-stéroïdes

17-OHP : 17-Hydroxyprogesterone

P

PACS : *Pictures Archiving and Communication System*

PAF : Polypose colique Adénomateuse Familiale

PBMAH : *Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia*

PDE : Phosphodiesterase

PKA : Protéine Kinase

POMC : Proopiomélocortine

PPNAD : *Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease*

PSC : Pseudo-Syndrome de Cushing

R

ROI : *Region of interest*

S

SC : Syndrome de Cushing

ScC : *Side chain clivage*

SDH : Succinate déshydrogénase

SDHEA: Sulfate de
déhydroépiandrostérone

SF-1 : *Steroidogenic factor 1*

SRAA : Système Rénine-Angiotensine-
Aldostérone

SRB1 : *Scavenger receptor class B
member 1*

StAR : *Steroidogenic acute regulatory
protein*

SUVmax : *Standardized Uptake Value
maximum*

I

TDM : Tomodensitométrie

TEP 18F-FDG : Tomographie par
émission de positons au 18F-
fluorodésoxyglucose

TG : Triglycérides

LISTE DES FIGURES ET TABLES

Figure 1 : Anatomie surrénalienne.

Figure 2 : Stéroïdogénèse surrénalienne.

Figure 3 : Histologie surrénalienne.

Figure 4 : Scintigraphie au Noriodocholestérol.

Figure 5 : Manifestations cliniques du Syndrome de Cushing.

Figure 6 : Macroscopie et histologie dans le cadre d'HBMS

Figure 7 : Scanner d'HBMS.

Figure 8 : Représentation schématique des différents acteurs de la voie de signalisation AMPc/PKA pouvant être impliqués dans l'HBMS.

Figure 9 : Représentation sous forme de diagrammes à violon de l'évolution de l'ACTH plasmatique de 8h parallèlement à celle de la somme des diamètres des nodules et de la somme des plus grands axes des surrénales entre les visites les plus espacées.

Figure 10 : Nuage de points des tests de freinage minute (Nugent) avec la somme des plus grandes aires et de l'ACTH plasmatique de 8h avec la somme du diamètre des nodules toutes visites confondues.

Figure 11 : Nuage de points de la différence pour les tests de freinage minute (Nugent) au cours du suivi avec la différence pour les sommes des diamètres des nodules.

Figure 12. A : Evolution au cours du suivi de la plus grande épaisseur de la surrénale restante chez les patients opérés et de la plus petite surrénale des patients non opérés.

Figure 12. B : Evolution au cours du suivi du plus grand axe de la surrénale restante chez les patients opérés et de la plus petite surrénale des patients non opérés.

Figure 13.A : Evolution au cours du suivi du freinage minute chez les patients mutés et les patients sauvages

Figure 13.B : Evolution au cours du suivi du CLU chez les patients mutés et les patients sauvages.

Figure 13.C : Evolution au cours du suivi de l'ACTH plasmatique de 8h chez les patients mutés et les patients sauvages.

Figure 14. A : Evolution au cours du suivi de la somme des plus grandes épaisseurs chez les patients mutés et les patients sauvages.

Figure 14. B : Evolution au cours du suivi de la somme des plus grands axes chez les patients mutés et les patients sauvages.

Table 1 : Liste des principaux récepteurs illégitimes observés, leurs ligands, leurs tests de dépistage clinique et des thérapeutiques ciblées.

Table 2 : Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée.

Table 3 : Représentation schématique des différentes interventions thérapeutiques au cours du suivi.

Table 4 : Prévalence des comorbidités en lien avec syndrome de Cushing au cours du suivi.

Table 5 : Nombre de données hormonales et biologiques recueillies au cours du suivi.

Table 6 : Evolution des données hormonales au cours du suivi.

Table 7 : Evolution des données morphologiques au cours du suivi.

Table 8 : Différence entre les 2 visites les plus espacées pour chacun des paramètres biologiques étudiés.

Table 9 : Corrélation en base entre les données hormonales et morphologiques toutes visites confondues.

Table 10 : Corrélation au cours du suivi entre les données hormonales et morphologiques.

INTRODUCTION

I- LA SURRÉNALE

1) Anatomie et embryologie

A. Généralités

La glande surrénale est un organe pair situé au milieu de la cavité abdominale, en position rétropéritonéale, au pôle supérieur de chaque rein comme son étymologie l'indique (**Figure 1**).

Celle-ci se compose d'un corps antéro-interne et de deux jambages, l'un postéro-médial et l'autre postéro-latéral. Ceci confère à donner classiquement, à droite une forme triangulaire (en « V inversé ») et à gauche une forme semi-lunaire (en « Y inversé »).

Son volume fluctue, avec comme dimensions : 4 à 5 cm de longueur sur 3 cm de large pour une épaisseur comprise entre 0,6 à 1 cm. Habituellement, la masse d'une surrénale saine oscille entre 4 et 6 g.

Le parenchyme surrénalien est entouré d'une fine capsule fibreuse, dérivant de la loge rénale et séparée de celle-ci par le septum inter surréno-rénal. Il se compose de deux parties distinctes tant sur le plan embryologique, histologique que physiologique.

Ainsi en périphérie, on retrouve le cortex surrénalien ou corticosurrénale (80 à 90 % du poids de l'organe), d'origine mésoblastique. Il est constitué de 3 zones distinctes avec de la périphérie vers le centre : la glomérulée, puis la fasciculée et enfin la réticulée. Au sein de ces dernières, s'effectue la synthèse des différentes hormones stéroïdiennes.

En position centrale, siège la médullaire ou médullosurrénale d'origine ectodermique.

Cette dernière se compose de cellules chromaffines au sein desquelles sont produites les catécholamines (noradrénaline et adrénaline) principalement.

Macroscopiquement, la corticosurrénale est de consistance ferme et arbore une couleur jaune-chaunoyé tandis que la médullosurrénale est molle et friable, de couleur rouge sombre.

B. Rapports, vascularisation et innervation

➤ Rapports :

Ceux-ci ne sont pas identiques et on retrouve ainsi :

- Pour la surrénale droite : en avant, la veine cave inférieure, la partie postérieure du foie et le 1^{er} angle duodénal. En arrière, la 12^{ème} côte, le récessus pleural costo-diaphragmatique et le diaphragme. Latéralement, le bord médial du rein correspondant, au-dessus du pédicule. Médialement, l'artère phrénique supérieure et le plexus coéliquaie correspondants et de façon spécifique la veine cave inférieure et l'artère phrénique inférieure droite.
- Pour la surrénale gauche : en avant, l'estomac, le corps du pancréas et les vaisseaux spléniques. En arrière, la 11^{ème} côte et le récessus pleural costo-diaphragmatique avec le diaphragme (comme à droite). Latéralement, le bord médial du rein correspondant, au-dessus de son pédicule et le bord postérieur splénique. Médialement, l'artère phrénique supérieure, le plexus coéliquaie (comme à droite) et de façon spécifique le pancréas et l'aorte abdominale.

➤ Vascularisation :

La vascularisation surrénalienne est assurée par de multiples artères, regroupés en trois ensembles différents avec (**Figure 1**) :

- les artères surrénaliennes supérieures, branches des artères phréniques inférieures.
- les artères surrénaliennes moyennes, inconstantes et naissant d'une portion de l'aorte abdominale.
- les artères surrénaliennes inférieures issues directement des artères rénales.

L'organisation du retour veineux ne partage pas de similitude avec le système artériel. On a ainsi une veine surrénalienne centrale issue de chaque hile :

- courte à droite et s'abouchant directement dans la veine cave inférieure.
- plus longue à gauche et rejoignant la veine rénale correspondante.

Il existe également un réseau périphérique constitué de veines accessoires dont le rôle est mineur.

Le drainage lymphatique dépend de trois réseaux d'origine capsulaire corticale et médullaire, qui viennent constituer 2 groupes collecteurs principaux :

- un antérieur (sous-pédiculaire, satellite de la veine surrénale et se dirigeant vers les nœuds lymphatiques lombaires latéro-aortiques).
- un postérieur (sus-pédiculaire, satellites des artères et se dirigeant vers les nœuds lymphatiques lombaires pré-aortiques et latéro-aortiques).

➤ Innervation :

L'innervation surrénalienne se distingue par sa richesse, à la fois sympathique et para-sympathique. Elle s'organise à partir de trois plexus nerveux (le surreno-phrénique, le surreno-rénal et le surreno-cœliaque qui est le plus important).

Figure 1 : Anatomie surrénalienne.

Représentation schématique de la position et la vascularisation des surrénales.

Extrait de (1).

C. Embryologie

La corticosurrénale provient du précurseur gonado-surrénalien apparaissant à la 8ème semaine de gestation (qui dérive lui-même du précurseur adrénogonadique s'étant préalablement mis en place à partir du mésoderme entre la 4ème et la 6ème semaine).

Ce précurseur s'individualise ensuite en un précurseur surrénalien et un précurseur gonadique qui proliféreront à leur compte, via l'induction de facteurs de transcriptions partagés et distinctifs.

Entre la 8ème et la 10ème semaine, le précurseur surrénalien se sépare en deux avec un cortex définitif périphérique et un cortex fœtal interne (2,3). Finalement le cortex définitif se développe progressivement au dépend du fœtal, qui aura complètement involué à la naissance (selon certains auteurs il s'agit plus volontiers d'une différenciation progressive du cortex fœtal en définitif (4)). L'individualisation en trois zones du cortex se fait successivement : zone fasciculée présente dès la naissance, puis apparition de la zone glomérulée au 2ème mois et de la réticulée qu'après 3 ans.

La médullosurrénale commence à se former à partir de la 9ème semaine avec la migration des cellules dérivées des crêtes neurales au sein de l'ébauche surrénalienne. Puis la capsule viendra envelopper le cortex fœtal à partir des cellules mésenchymateuses.

2) Organisation de la physiologie surrénalienne

A. Corticosurrénale : généralités sur la stéroïdogénèse

Les trois différentes zones composant la corticosurrénale, comprises entre la capsule et la médullosurrénale, se différencient tant sur le plan histologique que fonctionnel.

Elles sont le siège d'une succession de réactions enzymatiques d'expression différentielle, qui aboutissent à la production d'un des trois types d'hormone stéroïde, ceci via la conversion de métabolites intermédiaires. L'ensemble de cette genèse à partir d'un précurseur commun, le cholestérol, constitue la stéroïdogénèse surrénalienne (**Figure 2**).

Le cholestérol provient principalement de l'hydrolyse au sein de la cellule corticosurrénalienne des lipoprotéines de faibles densités (LDL) circulant dans le sang. Le LDL va être internalisé via des récepteurs de membranes cellulaires reconnaissant l'apolipoprotéine B (apoB), puis le couple LDL-récepteur va être hydrolysé dans les lysosomes et permettre ainsi la libération du cholestérol. Le cholestérol libéré dans le cytosol, va devoir être transporté de la face externe à la face interne de la membrane mitochondriale par la protéine initiatrice de la stéroïdogénèse : la *steroidogenic acute regulatory protein* (StAR). L'induction de StAR par les hormones trophiques met en jeu la voie de signalisation adénosine monophosphate cyclique/protéine kinase (AMPc/PKA) (5). Le cholestérol ainsi localisé à la face interne mitochondriale va pouvoir être converti en prégnénolone, par l'action de la desmolase ou cytochrome P450_{scc} (*side chain cleavage*) codée par le gène CYP11A1. La prégnénolone ainsi relarguée, constitue le primo-métabolite des différentes voies de la stéroïdogénèse.

Figure 2 : Stéroïdogénèse surrénalienne.

Les trois zones de la corticosurrénale sont différenciées par une couleur respective. Les enzymes métabolisant les différents précurseurs sont représentées en marrons avec leur gène codant correspondant. Extrait de (6).

B. Corticosurrénale : structure et rôle physiologique

➤ Zone glomérulée :

Zone la plus externe, du fait de l'expression spécifique du CYP11B2 elle est le lieu de production des minéralocorticoïdes, avec comme chef de file l'aldostérone.

Elle est la zone la plus fine du cortex surrénalien et représente 15% du volume total surrénalien. Les cellules stéroïdogènes y sont agencées en glomérules (**Figure 3**).

L'aldostérone via le *Mineralocorticoid Receptor* (MR) exprimé au niveau rénal mais également au niveau cardiovasculaire et cérébral, a pour rôle principal la régulation de la balance hydrosodée (en favorisant la rétention du sodium Na⁺ et l'excrétion du potassium K⁺). Par conséquent, l'aldostérone est l'un des principaux régulateurs de l'homéostasie volémique et de la pression artérielle. La régulation de la sécrétion

d'aldostérone s'intègre principalement dans le cadre du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).

A noter que le cortisol possède une affinité comparable pour le MR, tandis qu'en condition normale la concentration de cortisol est 100 à 1000 fois plus importante que celle de l'aldostérone (7). Ainsi, la spécificité de l'aldostérone pour le MR est obtenue par la conversion du cortisol en cortisone inactive via la 11 β -hydroxydeshydrogénase de type 2 (11BHSD2), principalement au niveau du rein.

➤ Zone fasciculée :

Zone intermédiaire, elle est le lieu de production des glucocorticoïdes, avec pour chef de file le cortisol. Nettement plus épaisse que la zone glomérulée, elle représente 65% du volume surrénalien total.

Les cellules y sont de grandes tailles, riches en vacuoles vides, témoignant de la richesse lysosomale et conférant un aspect spongiocytaire. Les spongiocytes se regroupent en cordons radiaires séparés par des capillaires sinusoïdes (**Figure 3**).

Le cortisol est une hormone pléiotrope, dont les multiples fonctions sont médiées via son récepteur nucléaire ubiquiste, le *Glucocorticoid Receptor* (GR). L'implication du cortisol est majeure dans l'adaptation de l'organisme en réponse à un stress.

On peut récapituler ainsi ses principales fonctions métaboliques :

- **Au niveau glucidique** : stimulation de la glycogénèse et néoglucogénèse hépatique. Inhibition de la captation et de l'utilisation du glucose dans les tissus périphériques.
- **Au niveau lipidique** : stimulation de la lipolyse dans le tissu adipeux et ainsi de la libération des acides gras libres. Ceci se traduit par une élévation du

cholestérol total et des triglycérides (TG) en association avec une baisse du *High-density lipoprotein* (HDL) cholestérol. Par ailleurs, il stimule la différenciation adipocytaire et l'adipogenèse, surtout au niveau viscéral.

- **Au niveau immunologique et hématopoïétique** : inhibition de la réponse immunitaire et des processus inflammatoires, notamment via la répression de certains gènes. Globalement, il y a une augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles et une diminution de celui des éosinophiles, des lymphocytes et des macrophages. Par ailleurs, il stimule l'érythropoïèse et la thrombopoïèse.
- **Au niveau hémostatique** : activité pro-thrombogène notamment via la stimulation de certains facteurs de coagulation.
- **Au niveau phospho-calcique** : augmentation de la résorption et diminution de la formation osseuse avec notamment une inhibition ostéoblastique. Négativation de la balance calcique par diminution de l'absorption intestinale et augmentation de l'excrétion urinaire de calcium.
- **Au niveau cutanée et musculaire** : Stimulation du catabolisme protéique avec inhibition du renouvellement cellulaire épidermique et de la synthèse du collagène.
- **Au niveau hydroélectrolytique et cardiovasculaire** : Stimulation de la synthèse d'angiotensine II et de la sensibilité aux catécholamines. Effet globalement opposé à la vasopressine (AVP) au niveau du tube contourné distal. Effet minéralocorticoïde à concentration élevée.
- **Au niveau cérébral** : modulation de la libération de certains neurotransmetteurs, particulièrement au niveau hippocampique.
- **Au niveau endocrinien** : Inhibition des axes somato-, gonado- et thyro-trope. Inhibition directe de la cellule de Leydig.
- **Au niveau digestif** : Augmentation du débit d'acide gastrique.
- **Au niveau ophtalmologique** : Augmentation de l'élaboration de l'humeur aqueuse.

La sécrétion de cortisol dépend essentiellement de l'*adrenocorticotropic hormone* (ACTH) sécrétée par les cellules corticotropes antéhypophysaires. Elle observe un rythme nyctéméral. Son transport plasmatique est assuré par des protéines porteuses, dont notamment l'albumine, de façon non spécifique. Le transport spécifique est quant à lui assuré par la transcortine ou *Cortisol Binding Globulin* (CBG). Certaines situations conduisent à des variations de concentration de CBG (augmentation : hyperœstrogénie et diminution : dénutrition, inflammation, cirrhose, hyperthyroïdie) et ainsi de celle de cortisol plasmatique total, sans toutefois modifier la fraction libre qui est la seule active biologiquement. Le cortisol est principalement métabolisé au niveau hépatique et ses métabolites éliminés au niveau rénal (8).

➤ Zone réticulée :

Zone interne située au-dessus de la médullosurrénale, elle est le lieu de production des androgènes surrénaliens, du fait de l'activité 17,20-lyase du cytochrome P450A1. Ceci principalement sous la forme de déhydroépiandrostérone (DHEA) et de Δ^4 -androstènedione. Elle représente 15% du volume total surrénalien et les cellules y sont de plus petites tailles, leur cytoplasme dense et éosinophile (**Figure 3**).

Les androgènes surrénaliens constituent des prohormones qui sont transformées dans les tissus périphériques selon l'équipement enzymatique :

- en estrogènes : estradiol et estrone.
- en métabolites capables d'activer le récepteur nucléaire aux androgènes : testostérone et surtout 5 α -dihydrotestostérone.

La transformation périphérique des androgènes surrénaliens est la principale source de testostérone chez la femme, tandis qu'elle est essentiellement d'origine

testiculaire chez l'homme. Ils exercent principalement un rôle sur le développement des caractères sexuels, la libido, le remodelage osseux, l'anabolisme musculaire et la trophicité cutanée. Le rôle propre du DHEA et de sa forme sulfatée (SDHEA), à la demi-vie nettement plus longue, reste encore débattu (9).

C. Médullosurrénale : catécholamines

La médullosurrénale siège au centre de la surrénale et représente environ 13% du volume de la glande.

Elle est le lieu de la synthèse des catécholamines, principalement sous la forme d'adrénaline et de noradrénaline, à partir de la L-tyrosine d'origine alimentaire ou par hydroxylation de la phénylalanine (10).

Les cellules y sont dites chromaffines, de forme polygonale et se regroupent en amas autour de capillaires sanguins (**Figure 3**). L'innervation de la médullosurrénale est assurée par le nerf splanchnique, via des fibres sympathiques. Elle représente à ce titre un ganglion sympathique modifié.

La médullosurrénale joue donc un rôle considérable dans le maintien du tonus sympathique via son action sur les récepteurs α et β adrénergiques et dans l'adaptation physiologique de l'organisme en réponse à un stress.

Figure 3 : Histologie surrénalienne.

Représentation schématique de la médullaire et des différentes zones du cortex surrénalien avec leur aspect microscopique et les proportions volumétriques correspondants. Adapté de (11) et de (12).

3) Méthodes d'exploration morphologique et fonctionnelle de la surrénale

A. Généralités sur l'imagerie

La constatation d'une anomalie surrénalienne à l'imagerie peut découler de l'exploration : de signes cliniques évoquant une hypersécrétion d'une des hormones surrénaliennes, d'anomalies biologiques de ces hormones, d'une néoplasie évolutive, de l'exploration de douleur abdominale ou plus rarement d'un syndrome de masse abdominale. Finalement, il s'agit bien souvent d'une découverte purement fortuite, qui définit l'incidentalome surrénalien (IS), en retenant un seuil minimum de 1cm de plus grand axe (13). La prévalence moyenne des IS est d'environ 3% à l'âge de 50 ans dans les séries radiologiques et elle augmente avec l'âge. Leur prise en charge a fait l'objet d'un consensus d'experts de la Société Européenne d'Endocrinologie en 2016 (14).

La tomodensitométrie (TDM), constitue la technique radiologique de choix pour l'exploration des surrénales. En parallèle, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) constitue une bonne alternative en cas de contre-indication à la TDM ou lorsqu'elle n'a pu trancher de façon formelle sur la nature maligne ou bénigne d'une masse.

Trois pathologies bénignes rares pourront être aisément retenues sur des aspects radiologiques caractéristiques : **le myélolipome**, **le kyste surrénalien** et **l'hématome**. Le myélolipome est une tumeur bénigne rare composée d'éléments histologiques de la moelle osseuse. La présence de graisse macroscopique le rend facilement caractérisable au scanner (hypodensité de -130 à -23 UH) ou à l'IRM (hypersignal sur les séquences pondérées en T1) (15). Les kystes surrénaliens sont rares, avec un caractère hydrique et sans rehaussement après injection de produit de contraste (16). L'hématome présente à sa phase initiale une densité spontanée élevée

caractéristique qui décroît rapidement. Il finira enfin par régresser. A l'IRM, la présence de méthémoglobine confère un signal T1 et T2 caractéristique et persistant qui permet son identification (16).

A côté de l'analyse morphologique, l'imagerie fonctionnelle vient compléter l'arsenal moderne radiodiagnostique, dont le but est finalement de caractériser la nature de la lésion surrénalienne. Ceci afin d'en optimiser la prise en charge, qui bien entendu dépend également du mode de révélation.

Ces progrès techniques permettent dans la plupart des cas de conclure et ont ainsi réduit l'intérêt de la biopsie surrénalienne. Cette dernière reste utile en cas d'antécédent de néoplasie extra-surrénalienne et si la caractérisation histologique de la tumeur modifiait l'attitude thérapeutique. Bien entendu, on aura écarté au préalable l'existence d'un phéochromocytome (14).

B. Imagerie morphologique

➤ Scanner surrénalien :

Il est réalisé avec des coupes fines (<3mm), centré sur les loges surrénaliennes et doit permettre dans un premier temps de différencier une lésion surrénalienne, d'une lésion extrasurrénalienne. L'analyse avec plusieurs plans de coupe et parfois l'injection de produit de contraste peuvent être nécessaires pour écarter certaines images pièges et pseudo-lésions, en rapport avec certaines structures avoisinantes, s'imposant comme du tissu surrénalien normal ou pathologique (17,18).

En condition normale, les glandes surrénales apparaissent symétriques et homogènes, avec un corps dont l'épaisseur est comprise entre 10 et 12 mm (19) et dont les jambages d'une épaisseur inférieure à 6 mm, apparaissent moins épais que

le pilier du diaphragme avoisinant (20). De façon notable, on retrouve un aspect toujours rectiligne ou concave du bord externe des jambages, la convexité traduisant l'apparition d'une hypertrophie (20).

L'appréciation de l'homogénéité et de la taille d'une tumeur reste primordiale pour poser le cadre étiologique, puisqu'au-delà de 6 cm la proportion de tumeurs malignes est de 25 % , alors qu'elle est de 6 % pour les masses de 4 à 6 cm et de moins de 2 % pour celles de moins de 4cm (21).

Outre l'aspect morphologique, la sémiologie radiologique s'appuie sur la mesure de la densité sans injection ou densité spontanée (DS). La DS s'exprime en Unités Hounsfield (UH), dont l'échelle d'expression comporte 2000 valeurs en rapport avec les coefficients d'atténuation des différents milieux et tissus biologique (de -1000 UH pour l'air à +1000 UH pour l'os compact, en passant par la valeur intermédiaire de 0 UH pour l'eau). La DS se mesure au moyen d'une région d'intérêt (*region of interest* [ROI]) positionnée sur les 2/3 de la lésion. Elle permet ainsi d'évaluer indirectement le contenu intracellulaire. A contrario des carcinomes du cortex ou des phéochromocytomes, approximativement 70% des adénomes corticosurrénaux sont caractérisés par un contenu riche en lipides intracellulaires. En retenant le seuil usuel inférieur ou égal à 10 UH de densité spontanée comme valeur de référence, on obtient une spécificité de 98% et une sensibilité de 71 % pour reconnaître un adénome (22). Ainsi dans le cadre d'un IS, la bénignité peut être affirmée en cas de masse homogène de moins de 4 cm de densité spontanée inférieure à 10 UH (23) ; certaines études récentes suggèrent que ce seuil de 10 UH pourrait être probablement modulé à la hausse (24,25).

La faible sensibilité par rapport à l'excellente spécificité de ce seuil de référence, correspond finalement à l'existence d'adénomes pauvres en lipides. On note qu'il semble exister de façon intéressante un lien entre sécrétion de cortisol et un contenu pauvre en lipides, avec une fréquence plus importante d'adénome sécrétant en cas de densité spontanée élevée (26).

L'étude de la vascularisation et notamment la quantification de la cinétique de l'élimination du produit de contraste iodé ou *wash-out* permet de compléter l'étude des incidentalomes surrenaliens qualifiés « d'indéterminés » (> 4cm ou > 10UH). Ce *wash-out* est rapide pour l'adénome du fait de sa vascularisation harmonieuse, en opposition à la néovascularisation d'une tumeur maligne/atypique. Ainsi un lavage absolu $\geq 60\%$ (sensibilité de 87%, spécificité entre 92-96 %) et un lavage relatif $\geq 40\%$ (sensibilité de 96%, spécificité de 100%) est en faveur d'un adénome surrenalien (27). Fait conséquent, certains phéochromocytomes du fait de leur riche vascularisation, peuvent avoir des valeurs de lavage supérieures à ces seuils (24).

➤ IRM surrenalienne :

A l'état normal, les surrénales ont un signal approchant celui du foie. En pondération T1, la surrénale non pathologique apparaît en hyposignal par rapport au muscle au sein de l'hypersignal de la graisse rétropéritonéale. Sur les séquences pondérées en T2, elle est en isosignal ou en léger hypersignal par rapport au foie et après injection de gadolinium, elle se rehausse de manière symétrique et homogène (19).

Compte tenu de leur caractère hydrique, métastases, carcinomes et phéochromocytomes présentent classiquement un hypersignal sur les séquences pondérées en T2. De nombreuses exceptions ont cependant été rapportées (28). Concernant la caractérisation des adénomes, l'intérêt de l'IRM est de permettre une appréciation du contenu lipidique, notamment par la technique dite de « déplacement chimique », qui repose sur la différence de résonance des protons selon la richesse lipidique ou hydrique environnante. Ainsi, l'existence d'une chute de signal entre les séquences en phase et en opposition de phase (correspondant respectivement à la sommation et à la soustraction du signal des protons de la graisse et de l'eau) est en faveur d'un adénome avec une bonne sensibilité (29). L'analyse visuelle est bien

souvent suffisante, néanmoins une analyse quantitative peut s'avérer nécessaire avec calcul du ratio par rapport à la rate ou mesure de l'index du déplacement chimique (14,30). Un scanner n'est donc pas nécessaire en cas d'aspect d'adénome sans ambiguïté à l'IRM. Plusieurs études ont montré la baisse de sensibilité de l'IRM avec l'augmentation de la valeur de densité spontanée, en rapport avec une diminution du contenu lipidique. Ceci limite finalement son intérêt pour l'examen en 2ème intention des tumeurs de densité spontanée élevée (31).

Les dernières avancées en IRM sont représentées par les techniques de spectroscopie, qui permettent d'identifier et de quantifier les différents composants biochimiques au sein d'un tissu et de réaliser ainsi un diagnostic histologique non invasif (32–34).

C. Imagerie fonctionnelle de la corticosurrénale

➤ TEP 18F-FDG

La TEP 18F-FDG permet l'appréciation du rapport d'intensité de fixation d'une masse surrénalienne rapportée à celle du foie, ou ratio SUVmax surrénale (*Standardized Uptake Value maximum*)/SUVmax foie, qui pour un ratio inférieur à 1,45 écarte une suspicion de malignité avec une bonne sensibilité et spécificité (22,35).

➤ Scintigraphie au noriodocholestérol :

L'iodométhylnorcholestérol (Norchol®) est un analogue radiomarqué capté spécifiquement par les trois zones corticosurrénales, sous l'influence de l'ACTH. L'examen peut être couplé à un scanner de repérage, avec réalisation d'images de fusion qui peuvent s'avérer utiles pour étudier les tumeurs complexes à plusieurs composantes.

Pour l'exploration d'un SC primitivement surrénalien, la scintigraphie au noriodocholestérol garde un intérêt pour préciser le caractère fonctionnel d'une lésion nodulaire (**Figure 4.A**) ou déterminer l'uni- ou la bilatéralité sécrétoire en cas d'anomalies bilatérales (**Figure 4.B**) (36).

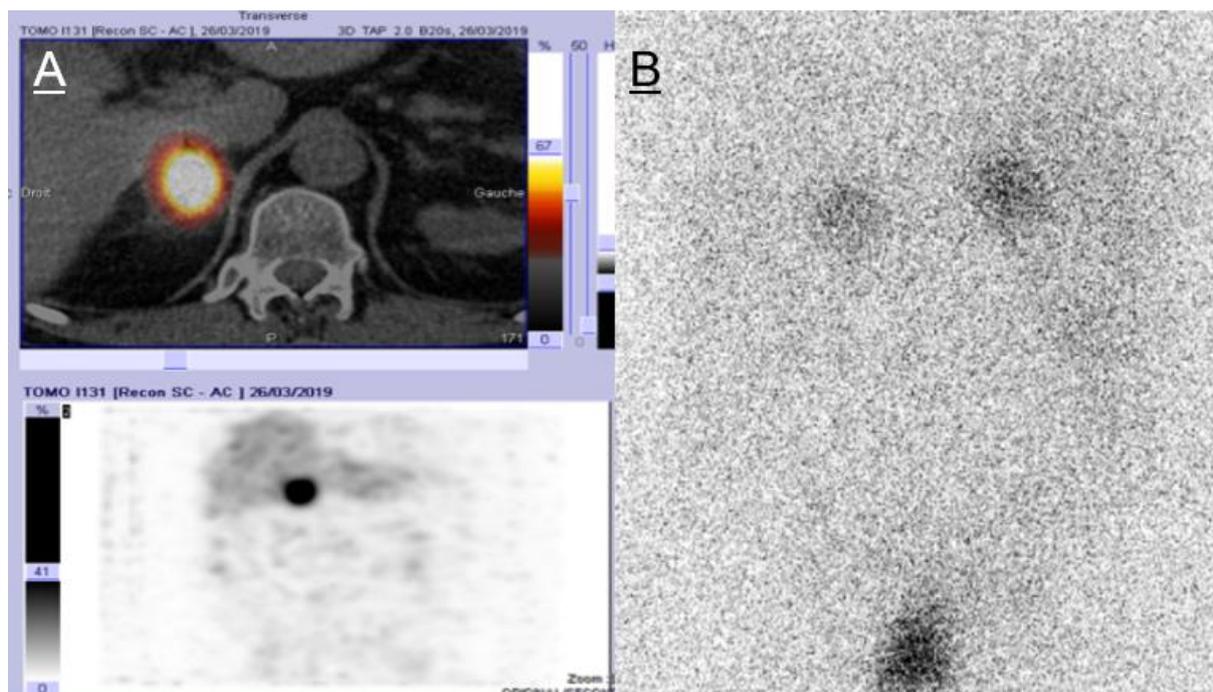


Figure 4 : Scintigraphie au Noriodocholestérol.

A : Hyperfixation d'un adénome corticosurrénalien droit de 3,5 cm et extinction de la surrénale adelphe, avec en haut une image de fusion. L'imagerie fonctionnelle était motivée par des valeurs élevées d'ACTH. Finalement la présence d'une interférence de type hétérophile positive affectant la technique de dosage sera révélée.

B : Fixation symétrique montrant le caractère hyperfonctionnel des deux surrénales dans le cadre d'une hyperplasie macronodulaire des surrénales.

II- Syndrome de Cushing

1) Généralités

A. Définition, épidémiologie et pronostic

Le syndrome de Cushing (SC) endogène est une pathologie qui rassemble l'ensemble des manifestations clinico-biologiques secondaires à une hypersécrétion chronique de glucocorticoïdes.

Le SC est rare, avec une incidence estimée entre 0.2 et 5 cas par million d'habitants par an et une prévalence de 39 à 79 cas par million d'habitants. L'âge au moment du diagnostic varie selon l'étiologie, on peut néanmoins retenir un âge médian de 41.4 ans, ainsi qu'une prédominance féminine avec un sex-ratio de 3/1 (37).

Le syndrome de Cushing est grevé par une morbi-mortalité accrue comparativement à la population générale, principalement d'origine cardio-vasculaire et liée au syndrome métabolique. Si la guérison du syndrome de Cushing se traduit par une diminution significative de la mortalité, il persiste néanmoins une surmortalité chez les patients à plus de 10 ans d'une rémission par rapport à la population générale (38).

B. Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques du SC (**Figure 5**) découlent des implications multiples du cortisol et sont corrélées au degré d'hypersécrétion. Elles peuvent être ainsi récapitulées :

- Hyperglycémie à jeun non diabétique, intolérance aux hydrates de carbone, diabète ;
- Dyslipidémie et redistribution facio-tronculaire du tissu adipeux (obésité androïde, faciès lunaire avec hypertrophie des boules de Bichat, comblement des creux sus-claviculaires) ;
- Hypertension artérielle (HTA), parfois résistante ;
- Ostéopénie voire ostéoporose, ostéonécrose aseptique fémorale, retard de croissance chez l'enfant ;
- Sensibilité accrue aux infections ;
- Amyotrophie prédominante à la racine des membres ;
- Fragilité cutanée et capillaire avec ecchymoses, pétéchies et vergetures pourpres abdominales. Erythrose faciale avec télangiectasies ;
- Thrombose veineuse et embolie pulmonaire ;
- Troubles psychiatriques avec état dépressif et anxiété, altération des fonctions cognitives ;
- Trouble de la libido, trouble du cycle menstruel ;
- Chez la femme, acné/séborrhée et hirsutisme (conversion périphérique du cortisol en testostérone) ;
- Glaucome, cataracte sous-capsulaire postérieure ;
- Ulcère gastrique ;

Ces diverses manifestations cliniques n'ont pas toutes la même valeur d'orientation diagnostique. Les plus spécifiques étant la redistribution facio-tronculaire des graisses, mais surtout les signes d'hypercatabolisme (fragilité cutanée/capillaire, amyotrophie, ostéopénie) et ce d'autant plus qu'ils s'associent entre eux. Il convient de noter que le diagnostic est de plus en plus précoce et que les formes florides tendent à se raréfier, sauf en cas de sécrétion ectopique ou de corticosurréalome. Dans ces cas, l'apparition des signes cliniques peut être très rapide et le niveau de sécrétion cortisolique majeur.

Figure 5 : Manifestations cliniques du Syndrome de Cushing. Extrait de (39).

2) Diagnostic

A. Diagnostic positif

Le dépistage ambulatoire de l'hypercortisolisme biologique est généralement l'étape préalable, avant la confirmation en milieu spécialisé. Il repose sur deux examens statiques et un examen dynamique de première intention :

- **Le cortisol libre urinaire (CLU) des 24h** (sensibilité de 94%/spécificité de 93%) (40) couplé à une mesure simultanée de la créatinurie (pour s'assurer de l'intégralité du recueil). Le CLU est corrélé à la sécrétion de cortisol sur le nycthémère. Il n'est pas modifié par les variations de CBG, mais ne peut être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère. Pour des raisons de spécificité, il est indispensable d'utiliser des techniques de dosage proposant des valeurs de références inférieures à 250 nmol/24h (41) .
- **Le dosage du cortisol salivaire de minuit** (sensibilité de 95,8%/spécificité de 93,4%)(40). En condition physiologique, la sécrétion de cortisol est habituellement à son nadir, ainsi une valeur élevée oriente vers une rupture du cycle nyctéméral. Il doit être interprété en fonction du mode de vie, notamment chez les travailleurs de nuit présentant un décalage du cycle. Le cortisol salivaire n'est pas influencé par la CBG. Il n'est à ce jour pas remboursé en France, malgré un intérêt ambulatoire évident, notamment dans le cadre de prélèvements répétés pour la mise en évidence d'un SC intermittent.
- **Le freinage minute** (sensibilité de 99,2%/spécificité de 86,2%)(40) qui consiste en la prise per-os à minuit de 1mg de dexaméthasone (DXM), couplée à un dosage du cortisol plasmatique le lendemain matin à 8 heures. Dans le cadre du dépistage, où la sensibilité prime sur la spécificité, il est retenu un seuil de

cortisolémie inférieur ou égal à 50 nmol/L (soit 1.8 µg/dL) pour un maintien du freinage excluant l'hypercortisolisme (14). Il est dépendant des fluctuations interindividuelles de la métabolisation enzymatique de la DXM, qui peut être également affectée par la prise de certaines substances interférentes.

Outre les écueils cités ci-dessus, ces dosages reposent sur des méthodes immunométriques avec donc parfois, l'existence d'interférences inhérentes à ces techniques (42).

Pour le dosage du CLU, le dosage par chromatographie en phase liquide avec spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) permet une nette spécificité analytique, mais n'est pas encore généralisée à ce jour (43).

La démarche diagnostique de SC a fait l'objet d'un consensus, dont les recommandations ont été présentées au congrès de la Société Française d'Endocrinologie d'octobre 2020 à Marseille. Sa publication reste encore à venir (41). Il est recommandé de réaliser en première intention l'un de ces 3 dosages biologiques. Le choix entre ces différents examens de dépistage est orienté selon le contexte et la suspicion clinique initiale. Celle-ci détermine aussi en cas de normalité, le délai après lequel réitérer le dépistage. En cas d'un premier test anormal, il est recommandé de réaliser sans attendre un second test de dépistage. Par ailleurs, si deux examens de première intention reviennent anormaux, il n'est pas nécessaire de réaliser un examen de seconde ligne. Ceux-ci sont en revanche utiles en cas de résultats de dépistage discordants ou proches des seuils diagnostiques.

Ces examens de seconde ligne pourront être :

- **Une cortisolémie de minuit ou un cycle du cortisol plasmatique sur 24h.**

- **Un test de freinage faible à la DXM à 2mg par jour pendant 48h**, aussi appelé Liddle. Il est finalement assez lourd à mettre en place et peu utilisé en pratique courante.
- **Un test DXM/CRH**, qui consiste à réaliser un test à la CRH à la suite d'un test de freinage par DXM 2mg sur 2 jours. Il est surtout utile pour trancher entre un pseudo-Cushing et une maladie de Cushing modérée.

B. Diagnostic étiologique

Une fois la véracité du SC posé, la démarche diagnostique étiologique s'attache à distinguer le caractère dépendant ou non de l'hypercortisolisme vis-à-vis de l'ACTH. Si le taux d'ACTH est haut ou normal-haut, soit inapproprié à l'hypercortisolisme qui devrait freiner l'ACTH, il s'agit alors d'un syndrome de Cushing dit ACTH dépendant dont on cherchera à déterminer l'origine hypophysaire ou ectopique. A contrario, si le taux d'ACTH est bas ou normal-bas, il s'agit d'une origine surrénalienne. Pour ce faire on pourra avoir recours à l'IRM hypophysaire, au scanner thoraco-abdominopelvien et aux tests dynamiques à savoir :

- le freinage fort à la DXM,
- le test de stimulation à la corticolibérine (CRH) et/ou à l'AVP.
- Le cathétérisme des sinus pétreux ou les techniques d'imagerie fonctionnelle faisant appel aux analogues marqués de la somatostatine, peuvent être utiles en cas de résultats non concluants (44,45).

➤ Syndrome de Cushing ACTH dépendant :

Ils représentent environ 80% des causes de SC et sont représentés par (37) :

- La maladie de Cushing, qui correspond à un adénome hypophysaire corticotrope, généralement de petite taille, parfois indétectable à l'IRM (46). Il s'agit de la première cause de SC (70% environ) et prédomine chez la femme. Ses manifestations cliniques s'installent généralement de façon très progressive, sur plusieurs années.
- La sécrétion ectopique d'ACTH, dans le cadre d'un syndrome paranéoplasique d'une tumeur neuroendocrine, localisée le plus souvent au niveau bronchique. Le syndrome de Cushing est souvent sévère d'installation rapide. Les tumeurs bien différenciées peuvent demeurer indétectables à l'imagerie et rester ainsi occulte pendant de nombreuses années (47).

➤ Syndrome de Cushing surrénalien :

- L'adénome surrénalien, correspond à une tumeur surrénalienne bénigne unilatérale. Sa prédominance est féminine avec un pic entre la 4ème et la 5ème décennie et représente environ 2/3 des causes de SC ACTH indépendant (37).
- Le corticosurréalome, correspond à une tumeur maligne du cortex surrénalien, de pronostic sombre. Il existe également une prédominance féminine et il se manifeste souvent par une forme de SC enrichi par des signes en lien avec une hypersécrétion conjointe d'autres stéroïdes (virilisation chez la femme et plus rarement féminisation chez l'homme), un syndrome tumoral (37).
- La dysplasie micronodulaire pigmentées des surrénales (PPNAD pour *Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease*), constitue une cause rare et bilatérale de SC. Elle correspond à l'une des manifestations cliniques les plus évocatrices et fréquentes dans le cadre du complexe de Carney, au même titre

que la lentiginose périorificielle et les myxomes cardiaques (48). La plupart des manifestations cliniques surviennent à l'âge adulte avec un pic durant la 2ème et la 3ème décade, une minorité de patients développera la maladie dans les 2 à 3 premières années de la vie (49). La PPNAD peut par ailleurs survenir de façon totalement isolée. Il convient de noter qu'il existe parfois de façon paradoxale et assez spécifique, une élévation du CLU au décours d'un test de freinage fort à la DXM (50). Le diagnostic de PPNAD peut s'avérer complexe, avec parfois un hypercortisolisme d'installation progressive, ou alors des formes cycliques alternant phase de poussée et de rémission. Quand elle est une manifestation du Complexe de Carney, il existe une mutation germinale inactivatrice du gène *PRKAR1A* codant pour une sous unité-régulatrice de la PKA (cf. § III-2-A).

- L'hyperplasie bilatérale macronodulaire des surrénales (HBMS), faisant l'objet de ce travail de thèse.

C. Diagnostic différentiel

L'hypercortisolisme fonctionnel se caractérise par un hypercortisolisme modéré ACTH dépendant, secondaire à une surstimulation de la sécrétion hypothalamique de corticolibérine et/ou de vasopressine (CRH/AVP) par l'activation de différents circuits neuronaux. Le terme de pseudo-syndrome de Cushing (PSC) est habituellement utilisé lorsque la pathologie incriminée (troubles neuropsychiatriques, éthylisme chronique, obésité) peut se traduire par certains signes cliniques aspécifique retrouvé dans le SC (état dépressif, syndrome métabolique) (51).

3) Formes particulières

A. Hypercortisolisme infra-clinique

L'hypercortisolisme infraclinique (HI) correspond à une hypersécrétion surrénalienne autonome de cortisol mais modeste. Les signes cliniques physiques habituels du syndrome de Cushing ne sont ainsi habituellement pas présents mais il peut entraîner certaines complications, notamment le diabète, l'HTA, les dyslipidémies, le surpoids et l'ostéoporose. Il est responsable d'une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire. L'HI est surtout mis en évidence dans le cadre du bilan d'un incidentalome surrénalien. Les autres causes de syndrome de Cushing peuvent être aussi responsables d'HI.

Dans le cadre de l'adénome, le terme consacré par l'usage en France est celui d'« adénome cortisolique infraclinique » (ACIC). Le terme de « Cushing pré-clinique » n'est pas souhaitable, puisque dans la grande majorité des cas, il n'évoluera pas vers un SC manifeste (52,53).

A ce jour, il n'existe pas encore de définition consensuelle clairement établie dans la littérature. Selon les recommandations européennes sur la prise en charge des incidentalomes surrénaliens, l'autonomie sécrétoire de la surrénale est classée en fonction des résultats du freinage minute comme (14) :

- absente si ≤ 50 nmol/L (1,8 $\mu\text{g/dL}$)
- possible si comprise entre 51 et 139 nmol/L (1,9-5 $\mu\text{g/dL}$)
- vraisemblable si $>$ à 139 nmol/L (5 $\mu\text{g/dL}$)

Le CLU demeure souvent normal et finalement manque de sensibilité, au même titre que le taux sérique d'ACTH (54).

B. Syndrome de Cushing se présentant comme une urgence médicale

Les signes d'hypercatabolisme sont exacerbés, l'hypercortisolisme est intense avec un CLU des 24h à 5 fois la limite supérieure de la normale et un cortisol sérique supérieur à 1000 nmol/L. Une prise en charge hospitalière spécialisée rapide s'impose, le pronostic vital étant engagé à court terme. Les explorations hormonales à visée étiologiques doivent être réduites au minimum nécessaire et réalisées sans délai (41). Il correspond en général à une sécrétion ectopique d'ACTH ou à un carcinome surrénalien.

III- L'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales

1) Présentation

A. Généralités

L'hyperplasie macronodulaire des surrénales (HBMS) est une entité pathologique rare et extrêmement hétérogène. Elle se manifeste par la présence de macronodules corticosurrénaux supracentimétriques bilatéraux, s'associant à un hypercortisolisme de degré variable (55). Selon les cohortes, elle serait à l'origine de moins de 2% des SC (55). Néanmoins, cette fréquence est probablement sous-estimée compte tenu de la variabilité de son expression sécrétoire, l'hypercortisolisme restant par ailleurs souvent méconnu.

Depuis sa première description faite par Kirchner et *al.* en 1964, l'HBMS a bénéficié d'appellations diverses parallèlement à l'évolution de sa compréhension physiopathologique. La mise en évidence récente d'une production intrasurrénalienne d'ACTH (56), a conduit à abandonner le terme d'AIMAH (*ACTH Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia*) consacré jusqu'alors dans la littérature

internationale, au profit de PBMAH (*Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia*) qui correspond à l'acronyme français d'HBMS.

Il existe deux grands types d'HBMS : les formes isolées et celles s'intégrant dans le cadre d'un tableau syndromique, les formes isolées d'HBMS étant finalement nettement prépondérantes (55). Comme cela peut être le cas pour les adénomes cortisoliques, les différents acteurs de la voie de signalisation AMPc/PKA ou la présence de récepteurs membranaires illégitimes peuvent être impliqués dans le développement de ces HBMS isolées. Plus récemment, les progrès des techniques de génomique ont permis d'identifier le gène *Armadillo Repeat Containing 5 (ARMC5)* (57), dont une mutation germinale est retrouvée chez environ 20% des patients présentant une HBMS (58). Il faut noter que dans le cadre des mutations d'*ARMC5*, l'HBMS a été associée dans certains cas à des méningiomes (59,60). La pénétrance de la maladie dans les familles n'est pas encore bien établie. Elle semble élevée mais pas complète, avec surtout différentes formes de sévérité au sein d'une même famille (55). En raison d'une progression souvent indolente des formes isolées, l'âge de découverte se situe principalement entre la 5ème et la 6ème décennie avec un certain retard au diagnostic (61). Il existe une légère prédominance féminine, mais dans le cadre des formes mutées le sex-ratio est équilibré (55,58).

B. Manifestations clinico-biologiques

L'expression clinique est corrélée au degré d'hypercortisolisme, allant du SC patent à des formes infracliniques se traduisant par une atteinte métabolique moins spécifique comme le surpoids, l'HTA et des anomalies de la tolérance au glucose (55). Les patients mutés pour *ARMC5* présentent volontiers un phénotype plus sévère que les patients non mutés : un SC est plus fréquemment rapporté,

l'hypercortisolisme plus marqué, le nombres de nodules et la taille des surrénales plus importants (58).

Concernant le diagnostic biologique, les modalités générales sont identiques aux autres étiologies de SC. On insistera sur le seuil de cortisolémie supérieur à 50 nmol/L (1,8 µg/dL) au freinage minute pour retenir l'hypercortisolisme, la majorité des formes restant infra-cliniques. L'existence d'une sécrétion dépendante de l'alimentation en rapport avec la présence de récepteurs membranaires illégitimes du Glucose-Dépendant insulino-tropique (GIP), peut mettre en défaut les investigations matinales réalisée à jeun (62). Par ailleurs, certains tests spécifiques permettent de rechercher d'autres types de récepteurs illégitimes (**cf. Table 1. § III-2-C**). L'ACTH est classiquement basse, ses valeurs inférieures à 2 pmol/L (55), parfois indétectable, cependant la présence de valeurs normales peut s'expliquer par la production surrénalienne locale d'ACTH (63). Rarement, il a été rapporté une co-sécrétion d'aldostérone et d'androgènes (55).

C. Formes syndromiques

La manifestation d'une HBMS au sein de tableaux syndromiques n'est pas exceptionnelle, on décrit ainsi :

- **La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1)** associant principalement hyperparathyroïdie, adénomes hypophysaires et tumeurs pancréatiques, en lien avec une mutation germinale inactivatrice du gène de la menine *MEN1*, impliquée dans le contrôle de la prolifération et du cycle cellulaire. Des masses surrénaliennes bilatérales sont ainsi retrouvées dans 1,3% des cas (64).
- **La Polypose colique Adénomateuse Familiale (PAF)**, par mutation inactivatrice bi-allélique du gène suppresseur de tumeur *APC* conduisant à une

dérégulation de la voie Wnt- β /caténine, à l'implication bien connue dans le cadre de la tumorigénèse corticosurrénaliennne (65). Dans une série de 2018, 11 lésions surrénaliennes bilatérales ont été retrouvées sur les 311 patients de la cohorte (66).

- De façon plus anecdotique, on peut citer le syndrome léiomyomatose-cancer rénal ou pour les anglo-saxons ***Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer (HLRCC)***, en rapport avec des mutations inactivatrices de la fumarate hydratase (67).
- **Le Syndrome de McCune-Albright (MAS)** incluant une dysplasie fibreuse des os, des tâches café-au-lait et des endocrinopathies d'hyperfonctionnement avec principalement une puberté précoce. Le MAS est lié à des mutations post-zygotiques du gène *GNAS* codant pour la sous-unité activatrice α de la protéine G. La distribution en mosaïque de ces mutations dans les différents tissus, peut conduire à une forme histologique particulière d'hyperplasie nodulaire surrénaliennne qui occasionnera éventuellement un SC dans les premières années de la vie (68). Des cas où l'hyperplasie surrénaliennne est la seule manifestation clinique d'une mutation activatrice de *GNAS* ont été rapportés (69).

D. Histologie

Macroscopiquement, l'HBMS s'accompagne d'une augmentation du poids parfois très importante des glandes surrénales (jusqu'à 10 fois plus) dont le cortex hypo- ou hyperplasique est déformé par de multiples nodules non-pigmentés supra-centimétriques (**Figure 6.A**), ceci en opposition avec la PPNAD (70,71).

Sur le plan histologique, les nodules sont constitués de grandes cellules claires appelées aussi spongiocytes et de cellules compactes au cytoplasme éosinophile (**Figure 6.B**). En immunohistochimie, il existe un marquage équivalent dans les deux

types cellulaires pour la P450_{scc}, la 21-hydroxylase et la 11 β -hydroxylase. En revanche la 3 β -HSD2 est exprimée principalement dans les spongiocytes et la 17 α -hydroxylase dans les cellules compactes (72). Cette observation témoigne d'une stéroïdogénèse anormale dans l'HBMS.

Figure 6 : Macroscopie et histologie dans le cadre d'HBMS. Extrait de (73) et de (74).

A : Aspect macroscopique d'une HBMS chez une patiente portugaise de 70 ans mutée pour *ARMC5*, on peut observer de nombreux nodules supracentimétriques bilatéralement. En haut la surrénale droite pèse 62g, en bas la surrénale gauche pèse 151g.

B : Aspect microscopique classique d'une HBMS, avec de nombreuses formations nodulaires corticales irrégulières non encapsulées (certaines sont marquées d'une étoile à titre indicatif), composées de cellules claires riches en lipides et de cellules compactes.

E. Imagerie

➤ Imagerie morphologique (Figure 7) :

Les surrénales apparaissent élargies, le bord externe des jambages convexe en cas d'hypertrophie, avec au moins deux nodules de plus de 1 cm. Les macronodules sont généralement bien individualisables, mais leur coalescence peut parfois laisser à penser qu'il s'agit d'une masse unique. Ils présentent classiquement les critères habituels de bénignité des adénomes riches en lipides. L'atteinte est généralement bilatérale, parfois asymétrique et rarement asynchrone (75). En définitive, parallèlement au spectre d'expression biologique, l'aspect morphologique fait preuve d'une grande variabilité allant du nodule unique sur chaque glandes, à des surrénales très hyperplasiques, de 10cm ou plus et avec de multiples nodules (55).

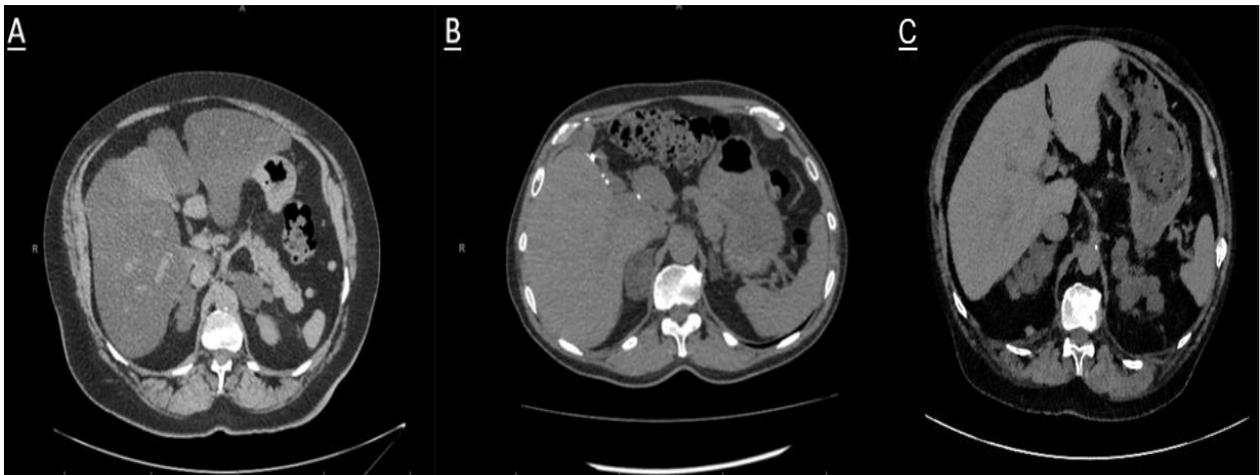


Figure 7 : Scanner d'HBMS.

A : Patient sauvage, présentant plusieurs nodules bilatéraux.

B : Patient muté *ARMC5*, présentant deux nodules bilatéraux, un volumineux à droite de 40 mm et un plus modeste à gauche de 15 mm.

C : Patient muté *ARMC5*, présentant de très nombreux nodules bilatéraux.

➤ Imagerie fonctionnelle :

Lorsqu'une surrénalectomie unilatérale est envisagée, la recherche d'une asymétrie de fixation à la scintigraphie au noriodocholestérol permet d'orienter la latéralité opératoire, qui correspond finalement bien souvent à la surrénale la plus volumineuse (76). Elle permet aussi de confirmer la sécrétion bilatérale et faire le diagnostic différentiel d'un adénome cortisolique ou d'un ACIC, chez un patient présentant des incidentalomes bilatéraux.

Il convient de noter que des cas de faux positifs à la TEP 18 F-FDG ont déjà été rapportés dans le cadre de l'HBMS (77).

F. Diagnostics différentiels.

Actuellement, la majorité des diagnostics d'HBMS sont posés dans les suites d'une découverte d'IS bilatéraux à l'imagerie (55). On estime la prévalence des incidentalomes surrénaliens de 1 à 5% et que 2,7 à 10% de ces lésions surrénaliennes de découverte fortuite seraient bilatérales (78). Un HI est observé dans 35 à 40% de ces incidentalomes bilatéraux et pourrait correspondre bien souvent à des HBMS.

Parmi les autres causes d'hyperplasie bilatérale des surrénales, on retrouve :

➤ Pathologie entraînant une élévation de l'ACTH :

Dans l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS), la levée du rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol sur la sécrétion corticotrope occasionne une

hypersécrétion d'ACTH responsable d'une hypertrophie surrénalienne. Un dépistage des formes tardives d'HCS est préconisé en cas d'IS bilatéral (les formes classiques étant celles à révélation néonatale, dépistées au test de Guthrie), du fait de sa forte prévalence dans cette population (79). Ce dépistage repose notamment sur le dosage plasmatique de la 17-Hydroxyprogesterone (17-OHP) en base (à 8h à jeun et en 1ère partie de cycle chez la femme) et si besoin après stimulation par 250 µg d'ACTH de synthèse ou test au Synacthène. En cas d'élévation importante de la 17-OHP basale (> 10 ou 12 ng/ml selon séries), le diagnostic est évoqué et le Synacthène n'est pas nécessaire. L'augmentation des niveaux de 17-OHP après test au Synacthène permet, pour un seuil >10ng/mL, d'en faire le dépistage avec une sensibilité proche de 100% (80). La positivité d'un dépistage doit motiver la réalisation d'un test génétique à la recherche d'une mutation du gène *CYP21A2*, qui reste la clé de voûte diagnostique. A fortiori que l'on peut observer dans l'HBMS une augmentation de la 17-OHP post-Synacthène, en lien avec un déficit en 21-hydroxylase au sein du tissu pathologique (81,82).

Comme dans l'HCS, les autres causes d'augmentation d'ACTH, compte tenu de son effet trophique, peuvent concourir à une hyperplasie surrénalienne secondaire. On peut citer ainsi la maladie de Cushing et les sécrétions ectopiques d'ACTH.

➤ Résistance aux glucocorticoïdes :

Plus rarement, le syndrome de résistance aux glucocorticoïdes (78), secondaire à des mutations germinales du gène *NR3C1* codant pour le GR. Il se caractérise par une baisse de sensibilité au cortisol de l'ensemble des cellules de l'organisme, y compris au niveau hypophysaire. Il existe ainsi un hypercortisolisme franc sans signe clinique de SC du fait de la résistance périphérique avec des taux d'ACTH normaux ou élevés. Il existe parfois une hyperandrogénie secondaire à une sursécrétion en DHEA et un

excès apparent de minéralocorticoïdes (83). Une mutation du gène *NR3C1* a été mise en évidence dans une série française de 100 patients présentant des incidentalomes surrenaliens bilatéraux (84).

➤ Hyperaldostéronisme primaire :

Une hyperplasie bilatérale des surrénales est retrouvée dans 60 % des cas d'HAP(85). L'aspect est cependant rarement évocateur d'une hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales même dans les formes familiales d'HAP beaucoup plus rares (<1% des cas d'HAP) (85).

➤ Phéochromocytomes :

Les phéochromocytomes bilatéraux sont généralement corrélés à une affection génétique héréditaire. Ils peuvent être retrouvés en association avec une NEM 2A ou 2B, un syndrome de von Hippel Lindau, une neurofibromatose de type 1 , des mutations du gène suppresseur de tumeurs *MAX* (86) ou dans certaines mutations des gènes codant pour les sous-unités de la succinate déshydrogénase (SDH) (87). En raison de leur caractère hypervasculaire, on observe à l'imagerie une importante prise de contraste, notamment à l'IRM, où ils se caractérisent par ailleurs par un hypersignal sur les séquences pondérées en T2 (88). Il est désormais admis qu'en cas de densité spontanée inférieure à 10 UH, le diagnostic de phéochromocytome peut être exclu (89). Une imagerie fonctionnelle complémentaire est souvent nécessaire, dont la modalité dépend bien entendu de la disponibilité, mais doit être également orientée par le contexte clinique et le statut génétique(90).

➤ Métastases et cancers solides :

Les cancers à l'origine de métastases surrénaliennes sont de natures variées, les plus fréquemment en cause sont par ordre de fréquence le cancer rénal, le broncho-pulmonaire, le colique, le gastrique et enfin le mammaire (91). Les métastases bilatérales restent rares, mais néanmoins potentiellement pourvoyeuses d'insuffisance surrénalienne, ce qui doit motiver son dépistage (91).

De rarissimes cas de corticosurrénales bilatérales ont été rapportés dans la littérature (92).

➤ Lymphomes :

Les lymphomes sont des causes rares d'hyperplasie surrénalienne, plus fréquemment responsables d'insuffisance surrénalienne que les localisations secondaires de primitif. L'atteinte surrénalienne n'est observée qu'à un stade avancé de la maladie et elle est alors bilatérale dans 71% des cas (93).

➤ Autres causes :

Les myélolipomes bilatéraux, avec moins de 40 cas décrits dans la littérature, peuvent parfois s'associer avec un SC, un HAP ou un bloc en 21-hydroxylase (94).

L'hémorragie surrénalienne bilatérale, qui représente une cause rare d'insuffisance surrénale aiguë. Plusieurs facteurs favorisent sa survenue : les traumatismes, les anticoagulants, le syndrome des antiphospholipides, les méningococcémies (syndrome Waterhouse-Friedrichsen) et certains stress opératoires (94).

Les maladies infectieuses, avec principalement la tuberculose et de manière nettement plus anecdotique certaines atteintes fongiques (95).

On peut également citer certaines maladies infiltratives comme l'amylose (78).

G. Prise en charge thérapeutique

Compte-tenu de sa rareté, il n'existe pas de recommandations pour le traitement de la maladie. L'objectif principal est le contrôle de l'hypercortisolisme, surtout chez un sujet présentant un SC. Il peut être obtenu par la chirurgie ou de façon médicale en préparation à la chirurgie ou plus rarement au long court (96). Bien entendu, la prise en charge symptomatique des éventuelles manifestations cliniques de l'hypercortisolisme et le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires s'impose. Finalement, l'attitude thérapeutique reste sous-tendue par le degré d'hypercortisolisme et de ses répercussions, mais sera modulée selon le terrain et le souhait du patient.

La surrénalectomie bilatérale a traditionnellement constitué le traitement de choix, en particulier en cas d'hypercortisolisme manifeste avec SC sévère (55). Cette approche radicale conduit irrémédiablement à une insuffisance surrénalienne périphérique, qui implique une supplémentation en glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes au long court. La nécessité de cette substitution à vie, conduit non seulement au risque de décompensation aigüe surrénalienne avec sa mortalité associée, mais elle expose également à un surrisque métabolique et infectieux selon la qualité de l'équilibre du traitement substitutif (97).

Ainsi, la surrénalectomie unilatérale s'est avérée être une alternative intéressante. Plusieurs études récentes indiquent un contrôle satisfaisant de l'hypercortisolisme après surrénalectomie unilatérale, avec un faible taux de récurrence nécessitant une surrénalectomie contralatérale ou l'instauration d'un

traitement médicamenteux (76,98–100). Ainsi, en cas d'hypercortisolisme infraclinique ou s'il existe une franche asymétrie surrénalienne, une surrénalectomie unilatérale peut être proposée. En cas de volume globalement équivalent entre les deux surrénales, outre l'intérêt de la scintigraphie au noriodocholestérol déjà évoquée précédemment (**cf. § III-1-E**), certains auteurs ont suggéré pour identifier une latéralisation sécrétoire, la réalisation d'un cathétérisme veineux surrénalien par analogie à l'HAP, avec un niveau de preuve insuffisant (101,102). Dans les cas d'hypercortisolisme modéré ou lorsque la chirurgie est contre indiquée, un traitement par anticortisolique de synthèse comme la Métyrapone ou le Kétoconazole permet de contrôler l'hypercortisolisme sur le long terme avec succès chez certains patients (55,96). L'antagoniste du récepteur à la progestérone, la Mifépristone, s'est s'avéré être une alternative thérapeutique efficace dans certains cas (103).

La présence de certains récepteurs illégitimes permet parfois de proposer des thérapeutiques ciblées (**cf. Table 1. § III-2-C**) mais avec une efficacité limitée, notamment dans le temps.

L'ensemble des patients, en particulier ceux présentant un HI non traités ou les patients traités par surrénalectomie unilatérale, doivent bénéficier d'une surveillance active avec réévaluation clinico-biologique annuelle afin de dépister l'apparition d'un syndrome de Cushing et l'apparition de complications liées à l'hypercortisolisme. La nécessité d'une analyse morphologique est, elle, plus sujette à discussion compte tenu de l'habituelle relative lenteur de croissance (55).

2) Physiopathologie

A. Voie de signalisation AMPc/PKA

La voie de l'AMPc/PKA est une voie de signalisation cellulaire ubiquitaire qui, au sein des tissus endocrines, est impliquée dans la régulation de nombreux processus cellulaires tel que : la prolifération, la différenciation et l'activité sécrétoire (104,105).

Au niveau de la corticosurrénale, l'ACTH est le ligand qui se lie de manière affine et spécifique au récepteur de la mélanocortine de type 2 (MC2R). Ce récepteur à 7 domaines transmembranaires est couplé à une protéine G, constituée de 3 sous-unités α , β , γ . La liaison ligand-récepteur active la protéine G qui permet l'échange du GDP en GTP lié à la sous-unité α , induisant ainsi son changement de conformation.

Le complexe GTP-sous-unité α va pouvoir alors se libérer des 2 autres sous-unités et venir activer l'adénylate cyclase (AC), qui en retour catalysera la conversion d'adénosine triphosphate (ATP) en AMPc.

Ensuite, l'AMPc se lie aux sous-unités régulatrices de la PKA qui est une sérine-thréonine kinase tétramérique, à régulation allostérique.

Cette liaison permet la séparation des 2 sous-unités régulatrices des 2 sous-unités catalytiques qui vont pouvoir phosphoryler des résidus de certaines protéines cibles pour les activer.

Parmi ces protéines, on trouve notamment les facteurs de transcription CREB (*cAMP Response Element Binding protein*) et CREM (*cAMP Responsive Element Modulator*) ciblant les promoteurs des gènes cibles de la stéroïdogénèse, dont StAR (106).

L'AMPc sera finalement dégradée par les phosphodiésterases (PDE), qui permettent donc de réguler la voie en inhibant la libération des sous-unités catalytiques de la PKA.

B. Altération de la voie AMPc/PKA

La voie AMPc/PKA est activée dans plusieurs cas d'HBMS par l'altération génétique de plusieurs de ces acteurs (**Figure 8**) :

- **GNAS** qui code pour la sous-unité α de la protéine G. Outre les mutations post-zygotiques dans le cadre du MAS, des mutations somatiques ont été décrites au niveau de nodules d'HBMS. Ces mutations activatrices entraînent une augmentation de l'AMPc par une inhibition de l'activité GTPase intrinsèque de la protéine G (107).
- **PDE11A, PDE8B** codant pour des phosphodiésterases, dont la présence de variants non sens empêche l'hydrolyse de l'AMPc et conduit donc à un défaut d'inhibition de la voie (71).
- **MC2R**, codant pour le récepteur du même nom et dont, de façon nettement plus anecdotique, des mutations activatrices conduisant à une activation prolongée de la voie, ont été retrouvées dans des HBMS (71).

Figure 8 : Représentation schématique des différents acteurs de la voie de signalisation AMPc/PKA pouvant être impliqués dans l'HBMS. Adapté de (108).

C. Expression illégitime de récepteurs couplés à la protéine G

La genèse du concept de récepteurs illégitimes surrenaliens commence en 1971, quand Schorr et Ney décrivent pour la première fois une activation aberrante de la voie de l'AMPc en réponse à certains stimuli endocrines (109). En 1982, Hamet et *al.* rapportent pour la première fois un cas adénome corticosurrénalien, se manifestant par un SC dépendant de l'alimentation (110). Finalement, il faudra attendre 1992, pour que l'équipe de Caen (111) et celle de Montréal (62), fassent simultanément la preuve de la présence illégitime du récepteur du GIP à la surface surrenalienne d'HBMS dépendantes de l'alimentation. Ils mettent en évidence une corrélation entre la sécrétion de cortisol, parallèlement aux fluctuations du GIP selon la prise alimentaire. Depuis cette découverte historique, l'existence d'autres types de récepteurs a pu être démontrée.

Ces récepteurs situés à la membrane basale de la cellule fasciculée, vont pouvoir, en réponse à leurs stimuli spécifiques se substituant à l'ACTH, activer la voie de l'AMPc/PKA comme le ferait le MC2R. On distingue 2 catégories de récepteurs, les eutopiques présents en condition physiologique mais surexprimés et les récepteurs ectopiques normalement absents (108). Les récepteurs illégitimes les plus fréquemment observés sont les suivants :

- Récepteurs eutopiques : les récepteurs V1 de l'AVP (112), de la *Luteinizing hormone/Human chorionic gonadotropin* (LH/HCG) (113) et de la sérotonine 5-HT4 (114).
- Récepteurs ectopiques : les récepteurs du GIP (62,111), du glucagon (115), de la sérotonine 5-HT7 (116), les récepteurs β_1 , β_2 adrénergiques (117), les récepteurs V2, V3 de l'AVP (118,119) et probablement les récepteurs de l'angiotensine II (118,120).

De façon fréquente, ces différents types de récepteurs peuvent être exprimés conjointement au sein d'HBMS (121). Leur présence a par ailleurs été retrouvée dans d'autres types de tumeurs surrénaliennes : adénome corticosurrénalien, corticosurréalome (121), mais aussi dans des tumeurs sécrétant des androgènes ou de l'aldostérone (108). La traduction clinique de certains récepteurs conduit occasionnellement à des tableaux de SC originaux, telle une survenue suite à une grossesse/ménopause pour le récepteur de LH/HCG (122) ou bien la présence concomitante d'un hypercortisolisme de jeûne pour le récepteur du GIP (110,111). Cependant, leur présence ne modifie généralement pas l'expression du clinique du SC comparativement avec les autres HBMS (121).

Différents tests sont réalisables en pratique courante, pour les mettre en évidence (**cf. Table 1.**). L'implication fonctionnelle de ces récepteurs, permet de proposer une approche thérapeutique consistant en un blocage pharmacologique ciblé (**cf. Table 1.**). Néanmoins, outre les problèmes de tolérance, leur efficacité reste variable (117,123); de plus, un phénomène d'échappement secondaire est possible, notamment dans le cadre des récepteurs du GIP (124).

Le mécanisme moléculaire ou physiopathologique conduisant à l'expression de ces récepteurs n'est pas encore élucidé à ce jour. Différentes hypothèses ont pu être proposées selon le type de récepteur. Un défaut de migration des cellules gonadiques à partir du précurseur commun gonado-surrénalien au cours de l'embryogénèse pourrait être impliqué pour le récepteur à la LH/HCG (125). Sans que cela n'ait encore été étudié sur de larges cohortes (71), il semble exister clairement une corrélation entre les mutations d'*ARMC5* et l'expression des récepteurs adrénérgiques et à la vasopressine (57,58,126,127), mais de façon notable pas pour celui dépendant de l'alimentation (71).

Table 1, extrait de (128) : Liste des principaux récepteurs illégitimes observés, leurs ligands, leurs tests de dépistage clinique et des thérapeutiques ciblées.

* Le cortisol est mesuré toutes les 30 à 60 minutes. Réponse partielle si augmentation de plus de 25-50% du cortisol et réponse franche si augmentation > 50%.

-R : récepteur ; IM : intramusculaire ; SC : sous-cutanée ; IV : intraveineux ; PO : per os ;

D. Régulation paracrine par l'ACTH

Au cours de ces vingt dernières années, divers travaux sont parvenus à démontrer l'existence d'une association entre le contrôle endocrine surrénalien et des régulations locales autocrines et paracrines (129–131). Il a d'abord été démontré la capacité des cellules chromaffines à sécréter localement de l'ACTH (132,133). Secondairement, il a été établi une présence anormale d'ACTH dans quelques cas isolés d'HBMS (125,134,135).

Ces observations préliminaires ont pu récemment être confirmées à travers un important travail (56), où indépendamment du statut génétique, il était détecté dans tous les tissus corticosurréaliens la présence d'ARN messagers codant pour le précurseur de l'ACTH, la proopiomélocortine (POMC), mais aussi pour la proconvertase de type 1 permettant sa conversion en ACTH. Cette détection était notamment observable au sein de différents groupements de cellules disséminées dans le tissu hyperplasié. L'étude immunohistochimique de ces cellules positives pour l'ACTH alors réalisée, montrait qu'il ne s'agissait ni de cellules corticotropes, ni chromaffines ou lymphocytaires, le marquage étant caractéristique de cellules stéroïdogènes mais ayant une différenciation gonadique. Les études réalisées par système de périfusion, révélaient une pulsativité de cette sécrétion d'ACTH. La sécrétion surrénalienne d'ACTH était aussi démontrée *in vivo* chez 2 patients par réalisation d'un cathétérisme veineux surrénalien. Dans l'HBMS, l'expression du MC2R est diminuée (136), mais les cellules positives pour l'ACTH expriment le MC2R ainsi que les cellules corticosurréaliennes situées à leur voisinage immédiat (63). Par ailleurs, il était établi une nette diminution de la production de cortisol en cas d'antagonisation du MC2R. La production d'ACTH n'était pas affectée par la DXM, ni

la Mifépristone : le cortisol ne semble donc pas être impliqué dans un éventuel rétrocontrôle. Les pulses d'ACTH étaient en revanche stimulés en amplitude mais pas en fréquence par certains ligands tels que le GIP, la sérotonine ou la LH/HCG. Les récepteurs illégitimes semblent donc, en plus de leur mécanisme direct sur la stimulation de la production de cortisol (108,118), avoir un effet indirect via l'augmentation de la synthèse locale d'ACTH (63).

L'ensemble de ces observations permet de conclure pour les HBMS, à une indépendance de la sécrétion de cortisol vis-à-vis de l'ACTH hypophysaire, mais à une dépendance vis à vis de l'ACTH « surrénalienne », selon un mode de production autocrine et paracrine.

Il convient de noter que d'autres voies de régulation paracrines d'HBMS ont pu être rapportées : sérotoninergique, catécholaminergique et de l'AVP (131).

E. Mutation d'*ARMC5*

Dans l'HBMS, le caractère bilatéral des nodules surrénaliens et la description de formes familiales (73,126,137), a longtemps laissé supposer l'existence d'une prédisposition génétique (55). En 2013, une approche pan-génomique avec séquençage complet du génome a permis d'identifier des mutations du gène *ARMC5* situé au niveau du locus 16p11.2. La mutation était présente chez 55 % des patients analysés qui présentaient presque tous un hypercortisolisme sévère avec SC clinique. Depuis, diverses études ont montré qu'une mutation du gène *ARMC5* est retrouvée chez plus de 80% des patients avec une présentation familiale évidente (126,138), et

dans environ 20 à 25% de l'ensemble des HBMS, formes apparemment sporadiques comprises (58).

L'inactivation bi-allélique d'*ARMC5* répond au modèle en *two-hit* de Knudson des gènes suppresseurs de tumeurs : au premier événement affectant la lignée germinale s'ajoute un événement somatique, identifié ici dans le tissu corticosurrénalien. De façon intéressante, pour une mutation germinale unique il est retrouvé de nombreux événements somatiques différents incluant des pertes d'hétérozygotie du locus ou diverses mutations pour chaque nodule au sein d'un même tissu hyperplasié (139), suggérant une instabilité du locus induit par sa mutation germinale (71).

A ce jour, plus de 80 mutations ont été identifiées, réparties sur l'ensemble de la séquence codante et sans que de réels *hot spots* n'aient été identifiés (71). La plupart des mutations retrouvées en germinales correspondent à des mutations faux sens, des décalages du cadre de lecture et des mutations non sens sont également fréquentes (140). De larges délétions ont été décrites (58).

La protéine *ARMC5* est divisée en 2 domaines fonctionnels, dont notamment le domaine ARM (*Armadillo Repeat*) à sa partie C-terminale (141) est partagé avec des protéines comme la β -caténine et APC (142). Le rôle d'*ARMC5* n'est que partiellement connu. La transfection d'*ARMC5* sauvage dans différentes cultures de lignées cellulaires favorise l'apoptose et les mutations d'*ARMC5* entraînent une perte de cette apoptose (143). En revanche, il est retrouvé en cas d'inactivation d'*ARMC5* in vitro une diminution de la production de cortisol parallèlement à la baisse d'expression des enzymes de la stéroïdogénèse (139,143) . Il a été montré qu'*ARMC5* régule négativement l'activité de la PKA via la sous-expression de la sous-unité catalytique de la PKA dans un modèle murin d'inactivation de la protéine à l'état hétérozygote.

Dans ce modèle murin il est décrit une chute précoce de la corticostérone et une augmentation du taux l'ACTH sérique chez les souris. Une normalisation puis une hypercorticostéronémie à l'âge de 18 mois dans un tiers des cas est ensuite observée (144). Une étude récente a pu démontrer une interaction entre ARMC5 et Cullin 3, au niveau de son autre domaine situé en N-terminale, le BTB (*Bric-a-Brac, Tramtrack and Broad-complex*). Une perte d'interaction pour certaines mutations d'ARMC5, situées notamment dans le domaine BTB, conduisent à un défaut d'ubiquitination par la Cullin 3 d'ARMC5 et ainsi à un défaut de dégradation d'ARMC5 par le protéasome. Par ailleurs, ARMC5 module le cycle cellulaire en bloquant notamment les cellules en phase G1 (145).

Pour expliquer la survenue d'un SC malgré une baisse de la stéroïdogénèse, il a été proposé l'hypothèse d'un « effet masse » : la perte d'apoptose et l'activation du cycle cellulaire induite par l'inactivation d'ARMC5 entraîne une hyperplasie nodulaire surrénalienne et donc plus de cellules compensant cette baisse sécrétoire observée à l'échelle unicellulaire.

Une consultation de conseil génétique avec génotypage d'ARMC5 doit être envisagée chez les patients porteurs d'HBMS. Un génotypage d'ARMC5 est souvent proposé aux apparentés au 1er degré, mais souvent après l'âge de 18-20 ans compte tenu du développement tardif de la maladie, y compris dans les formes familiales.

RATIONNEL DE L'ETUDE ET OBJECTIFS

Les HBMS sont souvent diagnostiquées après la 4^{ème} décennie. L'évolution naturelle de la maladie avant son diagnostic n'est pas bien connue. La vitesse d'installation de l'hyperplasie surrénalienne n'a notamment jamais été décrite. Mieux comprendre l'évolution naturelle de la maladie permettrait de pouvoir proposer un rythme de surveillance concernant l'imagerie notamment, ce qui sera utile particulièrement chez les patients diagnostiqués précocement dans le cadre de dépistage familial.

Par ailleurs, si l'hypothèse que « l'effet masse » conduit à l'apparition progressive du syndrome de Cushing chez les patients mutés pour *ARMC5* est exacte (hypothèse qui pourrait concerner aussi les formes sauvages), il devrait être alors observé chez les patients une dégradation progressive du bilan glucocorticoïde suivant l'installation parallèle de l'hyperplasie surrénalienne.

L'objectif de ce travail est donc d'évaluer la vitesse de progression morphologique et de l'hypercortisolisme des HBMS en vue de décrire l'histoire naturelle ainsi que de rechercher une corrélation entre cette évolution morphologique et la dégradation du bilan glucocorticoïde.

MATERIELS ET METHODES

I- Caractéristiques de l'étude

Cette étude multicentrique a été réalisée dans les services d'Endocrinologie adulte des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) de Lille, de Cochin à Paris et de Laïkó à Athènes. L'étude a été menée de manière rétrospective, sur une période s'étalant d'août 2001 à septembre 2021.

Sur le plan éthique, celle-ci a été conduite conformément aux principes de la déclaration d'Helsinki de 1964 révisée à Edimbourg en 2000, à la loi du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel, à la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique et à la loi de Santé Publique. Ce projet ne rentre pas dans le cadre de la Loi Jardé ; une déclaration à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) a été réalisée. Une notice d'information a été envoyée à chaque patient éligible à une inclusion dans l'étude associée à un formulaire de non-opposition ; le consentement n'était pas nécessaire.

II- Population

Pour la sélection des patients du centre investigateur, une liste de patients susceptibles d'être sélectionnés dans l'étude a été obtenue après contact avec l'ensemble de l'équipe médicale du service d'Endocrinologie-Diabétologie du CHU de Lille. Afin d'augmenter l'effectif de cette cohorte initiale, une liste de patients susceptibles d'être sélectionnés et disposant d'un recul d'au moins 3 ans était sollicitée auprès des équipes parisiennes et athéniennes.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Hypercortisolisme endogène non dépendant de l'ACTH plasmatique reposant sur :
 - l'existence d'au moins un freinage pathologique après test minute par 1mg de DXM, avec un seuil retenu pour la valeur de cortisol à 8h supérieur à 1,8 µg/dL (50 nmol/L)

ET

- l'existence d'anomalie morphologique surrénalienne bilatérale, associant nodules et/ou aspect hyperplasique
- N'étaient pas retenus, les patients présentant :
 - un diagnostic connu de PPNAD
 - une néoplasie active faisant suspecter un envahissement métastatique surrénalien
 - une insuffisance rénale chronique (IRC) terminale dialysée

Pour cette étude pilote, seuls les patients parisiens disposant de données accessibles via un dossier patient informatisé étaient inclus.

III- Collecte des données

Les paramètres épidémiologiques, cliniques, biologiques et radiologiques ont été recueillis dans le dossier médical informatisé des patients.

Le premier bilan pour évaluation de l'HBMS dans les services participants était considéré comme le T0. Les données des bilans réalisés à (\pm) 1 an de cette visite étaient recueillies pour cette visite. Les données ont été recueillies lorsqu'elles étaient disponibles aux visites de suivi du patient à 2 ans (\pm) 1 an de la visite initiale (T2), 5 (\pm) 2 ans (T5), 10 (\pm) 2,5 ans (T10), 15 (\pm) 2,5 ans (T15) et 20 (\pm) 2,5 ans (T20).

Les paramètres recueillis étaient les suivants :

➤ Données épidémiologiques :

- Sexe
- Date et âge au moment de l'évaluation
- Motif de l'exploration endocrinienne
- La réalisation ou non d'une recherche génétique, résultat le cas échéant
- Traitement de l'HBMS s'il y a lieu, la date, le type (médical ou chirurgical), les modifications de posologie médicamenteuse le cas échéant

➤ **Données cliniques et anamnestiques :**

- Anthropométriques : poids, taille, indice de masse corporelle (IMC)
- Présence d'une hyperglycémie modérée à jeun (HMJ) ou d'un diabète, nombre de traitements antidiabétiques le cas échéant
- Présence d'une HTA, nombre de traitements antihypertenseurs le cas échéant
- Présence d'un traitement par statine
- Présence d'une anomalie ostéodensitométrique si réalisée

➤ **Données biologiques :**

- CLU
- Cortisol plasmatique de 8 heures après 1 mg de DXM la veille au soir, correspondant au freinage minute ou test de Nugent
- Cortisol plasmatique à minuit
- ACTH plasmatique de 8 heures
- Recherche de récepteurs illégitimes, résultats le cas échéant

➤ **Données morphologiques :**

- Le nombre de nodules par surrénale et le diamètre des nodules le cas échéant, la mesure du plus grand axe, épaisseur et aire de chaque surrénale

Les données ont été collectées par le doctorant pour les patients lillois et parisiens, les données concernant les patients athéniens étaient collectées localement puis transmises au doctorant pour l'ensemble du recueil.

IV- Analyses

➤ Analyses hormonales :

- Au sein du CHU de Lille, l'analyse du cortisol plasmatique et de l'ACTH se fait par électrochimiluminescence (Immulite® 2000, Siemens), avec respectivement une sensibilité de 2 ng/mL (5,5nmol/L) et de 5 pg/mL (1,1 pmol/L). Les coefficients de variation intra et inter-tests pour le cortisol plasmatique étaient respectivement de 4,2% et de 7,8 % et de 7,7 et 8,5% pour l'ACTH. Celle du CLU est réalisée par immunochimiluminescence (Architect iSystem®, Abbott) avec une sensibilité ≤ 1 µg/dL et des coefficients de variation intra et inter-tests respectivement de 4,2% et de 5 %, .
- Au sein du CHU de Cochin, l'analyse du CLU était faite par immunochimiluminescence (Centaur®, Siemens) avant 2017, puis sur un autre automate (Liason®, DiaSorin), après extraction au dichlorométhane. Depuis avril 2020, l'analyse du CLU est faite par LC-MS/MS. L'analyse dynamique du cortisol plasmatique était faite avant 2017 par immunochimiluminescence (Centaur®, Siemens) puis sur un autre automate avec la même technique (Liason® XL, DiaSorin). L'analyse statique du cortisol plasmatique était faite par électrochimiluminescence (Cortisol II Cobas®, Roche). L'analyse de l'ACTH était faite par radio-immunoanalyse jusqu'en 2019, puis par immunochimiluminescence (Liason® XL, DiaSorin). Les coefficients de variation de ces différents tests n'ont pas pu être récupérés.
- Au sein du CHU de Laïkó, l'analyse du cortisol plasmatique et libre urinaire était faite par immunochimiluminescence (Cobas® 8000 e801, Hitachi). Pour le cortisol plasmatique la sensibilité était de 0,20 µg/dL et les coefficients de variation intra et inter-tests étaient respectivement de 5,9 % et 12,3 %. Pour le

CLU la sensibilité et les coefficients de variation n'ont pas pu être récupérés. L'analyse de l'ACTH était faite par électrochimiluminescence (Liason® XL, DiaSorin) avec une sensibilité de 5 pg/mL et des coefficients de variation intra et inter-tests respectivement de 9,4 % et 7,4 %.

- Pour les quelques analyses réalisées en ville, les techniques de dosage n'étaient pas spécifiées. Pour le CLU, la créatinurie en regard devait être jugée satisfaisante et la valeur supérieure de référence suffisamment basse pour assurer la bonne spécificité du dosage (41).

➤ Analyses morphologiques :

L'analyse morphologique des surrénales était réalisée à partir d'une TDM surrénalienne. En cas d'absence d'imagerie tomodensitométrique dédiée à l'étude surrénalienne, l'analyse était réalisée à partir d'une IRM surrénalienne ou le cas échéant à partir d'une TDM abdominale.

Pour les patients lillois, les imageries disponibles ou pouvant être importées sur le serveur informatique du CHU permettant l'archivage et la diffusion des imageries (PACS pour *Pictures Archiving and communication System*), étaient relues par un même radiologue, expérimenté en pathologies endocriniennes.

Pour les patients parisiens, les imageries disponibles sur le PACS du CHU de Cochin étaient relues par le doctorant.

Pour les patients athéniens, les imageries ont été importées sur le PACS Lillois et ont été relues par le doctorant.

Le doctorant a été formé par le radiologue expert. Puis le doctorant a relu les images ayant bénéficié d'une relecture préalable par le radiologue expert, de façon aveugle puis non-aveugle des résultats de relecture, pour parfaire sa formation.

Lorsque l'imagerie n'était pas accessible via le PACS, les données étaient recueillies à partir du compte rendu radiologique transcrit au moment de la réalisation de l'imagerie. Ces données ne permettaient pas de prendre en compte les données de plus grand axe, épaisseur, d'aire, mais uniquement le nombre de nodules avec leurs diamètres respectifs ainsi que l'aspect évolutif global.

La mesure de la plus grande aire de la surrenale, se faisait par *contouring* en coupe axiale, de façon manuelle et non semi-automatisée. Celle-ci n'était pas réalisable sur le PACS parisien utilisant un logiciel simplifié (CARESTREAM®) pour les spécialistes non radiologues.

➤ Analyses statistiques :

Les variables quantitatives sont exprimées en termes de moyenne (\pm) écart-type ou médiane et intervalle interquartile [25ème percentile-75ème percentile] en fonction de leur distribution normale ou non.

Les variables qualitatives sont exprimées en fréquence sous la forme « x/X » avec x : nombre de résultats positifs et X : nombre de données totales, ainsi qu'en pourcentages.

Les analyses statistiques et les figures ont été réalisées au moyen du logiciel R version 3.6.0 et du logiciel Prism (GraphPad Software).

La comparaison de l'évolution des paramètres quantitatifs biologiques (freinage minute, CLU, cortisol plasmatique à minuit, ACTH plasmatique de 8 heures) et morphologiques (somme du nombre et des diamètres des nodules, somme totale des plus grands axes /épaisseurs/aires) entre les 2 visites les plus espacées (dernière avant intervention thérapeutique le cas échéant) comprenant ces données, ont été réalisées au moyen de tests de Wilcoxon appariés. Les analyses de corrélation entre

ces mêmes variables ont été réalisées par test de Spearman avec correction pour les analyses multiples ou par régression linéaire en ajustant sur la durée entre chaque visite.

Le niveau de significativité était fixé à 5%.

RESULTATS

I- Caractéristique de la population étudiée.

1) Données épidémiologiques (Table 2.)

➤ Données générales :

Au total, 38 patients ont pu être inclus dont 27 patients lillois (71,1%), 7 patients parisiens (18,4%) et 4 patients athéniens (10,5%).

La population totale se composait de 15 femmes (39,5%) et de 23 hommes (60,5%).

Au cours de la première visite, l'âge moyen était de 57,3 ans (\pm 8,5 (min : 43 ; max : 82)). L'IMC moyen était de 29,2 kg/m² (\pm 6,7 (min : 17,7 ; max : 48,7)).

Au cours du suivi, 4 patients sont décédés. Les causes de décès comprenaient : un décès à 76 ans dans les suites post-opératoires immédiates d'une surrenalectomie unilatérale (p18), une décompensation infectieuse de bronchopneumopathie chronique obstructive à 71 ans, une décompensation cardiaque dans les suites d'une prostatite à 90 ans et une cause indéterminée mais vraisemblablement en lien avec un choc hémorragique chez un patient présentant des angiodysplasies grêliques itératives.

➤ Mode de découverte :

Pour 36 patients (94,7 %), les explorations endocriniennes ont débuté après la découverte fortuite d'une anomalie bilatérale lors d'une imagerie prescrite pour un

autre motif (colique néphrétique, pancréatite, pneumopathie, bilan pré transplantation, douleurs abdominales sans autre précision). Parmi-eux, 31 (86,1%) présentaient des nodules bilatéraux et 5 patients (13,9%) présentaient une surrenale multi-nodulaires avec surrenale controlatérale hyperplasique sans nodule.

Pour 1 patiente (p19) âgée de 64 ans à la première visite (T0), il s'agissait d'une découverte fortuite unilatérale (2,65%). Celle-ci avait bénéficié 26,6 ans auparavant d'une surrenalectomie controlatérale pour un SC clinique, pour lequel l'étiologie retenue alors était un adénome cortisolique. Celle-ci avait été perdue de vue dans les suites.

Pour 1 patient (2,65 %), il s'agissait de l'exploration d'un SC clinique.

➤ Génétique :

La recherche de mutation d'*ARMC5* a été effectuée chez 34 patients et était positive chez 5 de ces patients (14,7 %), chez 1 patient le résultat n'était pas connu (p24).

La recherche de mutation n'avait pas été effectuée chez 2 patients lillois, dont 1 patiente perdue de vue avant 2014. Pour l'autre patient lillois (p26) et les 2 patients athéniens, les causes n'étaient pas connues.

	% (Nombre) Moyenne (±) SD Médiane [Q1-Q3]
Population totale	n=38
CHU d'origine	
Lille	71,1% (27/38)
Paris	18,4% (7/38)
Athènes	10,5% (4/38)
Sexe	
H	60,5% (23/38)
F	39,5% (15/38)
Données anthropométriques à T0	
Age (ans)	57,3 (±) 8,5
IMC (kg/m ²)	29,2 (±) 6,7
Mode de découverte	
Incidentalome surrénalien bilatéral :	94,7% (36/38)
-nodules bilatéraux	86,1% (31/36)
-surrénale multinodulaire avec surrénale controlatérale hyperplasique non nodulaire	13,9% (5/36)
Incidentalome surrénalien unilatéral, surrénalectomie antérieure pour SC	2,65% (1/38)
Syndrome de Cushing clinique	2,65% (1/38)
Génétique	
Recherche effectuée :	89,1% (34/38)
- Sauvage	82,4% (28/34)
- Muté <i>ARMC5</i>	13,9% (5/36)
- Non connu	2,9% (1/34)
Traitement	
Total traités	71,1% (27/38)
Chirurgie :	18,4% (7/38)
- Surrénalectomie unilatérale	85,7% (6/7)
- Surrénalectomie bilatérale (muté <i>ARMC5</i>)	14,3% (1/7)
Médicamenteux :	10,5% (4/38)
- Métyrapone (dont 2 mutés <i>ARMC5</i>)	100% (4/4)
- Propranolol (dont 1 muté <i>ARMC5</i>)	50% (2/4)
Délai médian chirurgie (mois)	39,6 [16,5-92,5]
Délai médian introduction métyrapone (mois)	42,2 [21-69,4]
Décès au cours du suivi	10,5% (4/38)

Table 2 : Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée.

➤ Traitement :

Au total 11 patients ont bénéficié d'un traitement (29,7 %), dont 7 par chirurgie (18,4 %) et 4 de façon médicamenteuse (10,5 %). Seuls les patients parisiens ont bénéficié d'un traitement médicamenteux.

Le délai médian entre le T0 et la chirurgie au cours du suivi était de 39,6 mois [16,5-92,5].

Le délai médian entre le T0 et l'introduction d'un inhibiteur de la stéroïdogénèse était de 42,2 mois [21-69,4].

- Parmi les 7 patients opérés :
 - 1 patient (p2) a bénéficié d'une surrénalectomie bilatérale, ce dernier était muté pour *ARMC5*. Il existait une nette asymétrie surrénalienne de taille entre les 2 surrénales, mais la fixation au noriodocholestérol n'était pas franchement asymétrique chez ce patient.
 - 5 patients ont bénéficié d'une surrénalectomie unilatérale au cours du suivi, aucun d'eux n'était muté pour *ARMC5*. Parmi ces patients, 3 ne présentaient pas de franche asymétrie de taille mais la scintigraphie au noriodocholestérol objectivait une asymétrie de fixation correspondant au côté finalement opéré ; un présentait une franche asymétrie de taille avec fixation asymétrique du noriodocholestérol au profit du côté le plus volumineux qui était opéré. Le dernier patient présentait une surrénale franchement plus volumineuse, qui était opérée sans qu'une scintigraphie ne soit réalisée.

A noter, qu'hormis le patient décédé dans les suites immédiates post-opératoires, une patiente (p13) opérée à l'âge de 61 ans (délai au T0 de 14 ans) pour une aggravation de son HI parallèlement à la dégradation de son retentissement, a présenté un hématome dans les suites post-opératoires. Celui-ci s'est compliqué d'une nécrose tubulaire aiguë, ayant nettement aggravé une IRC préexistante.

- La patiente (p19) qui avait bénéficié de la surrénalectomie unilatérale préalable et qui donc ne présentait qu'une surrénale unique tout au long du suivi.

Le poids des surrénales n'était connu que pour 3 des patients ayant bénéficié d'une surrénalectomie unilatérale, avec un poids moyen de 33 g (min : 21g ; max : 53g).

Sur les 5 patients opérés au cours du suivi, 1 seul a bénéficié d'un traitement médicamenteux en préopératoire par Kétoconazole puis Mitotane, mais finalement rapidement arrêté en raison d'une mauvaise tolérance.

A noter qu'un patient muté pour *ARMC5*, diagnostiqué en 2018 et adressé à Lille depuis peu, allait voir prochainement son dossier discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire, pour envisager la réalisation d'une surrénalectomie unilatérale. Celui-ci présentait un freinage minute > 5 µg/dL avec syndrome métabolique et ostéoporose fracturaire.

- Parmi les 4 patients traités de façon médicamenteuse :

- 2 patients étaient mutés pour *ARMC5*.

Parmi eux, 1 a bénéficié de l'introduction rapide de Métyrapone entre le T0 et le T2. Il présentait un freinage minute franchement pathologique (16,6

µg/dL) et une HTA sévère sous 6 traitements différents, qui ont pu être réduits à 4 dans les suites. Le traitement était toujours poursuivi à 4,5 ans de son introduction.

L'autre patient muté était initialement traité par Propranolol, en rapport avec la présence de récepteurs illégitimes β-adrénergiques. Son freinage minute à T0 était aussi franchement pathologique (14,3 µg/dL) et il présentait une HTA sous 3 traitements différents. A T5, le bilan glucocorticoïde restait perturbé sous forte dose de Propranolol (freinage minute à 8,7 µg/dL, cortisol de minuit à 11,5 µg/dL) et à T10 également (freinage minute à 8,1 µg/dL). Il était alors traité par statine et 5 traitements antihypertensifs, la Métyrapone était introduite dans les suites du T10 avec un délai depuis le T0 de 8,5 ans, celle-ci est toujours en cours actuellement.

- Pour les 2 autres patients non mutés.

1 patiente présentait un HI avec une dyslipidémie traitée par statine, une ostéopénie densitométrique et était également suivie pour un trouble schizothymique évoluant depuis la jeunesse. Celle-ci était initialement traitée par Propranolol en rapport avec la présence de récepteurs illégitimes β-adrénergiques (freinage minute à T0 à 3µg/dL). Puis un traitement par Métyrapone était introduit au T5, où le freinage minute était passé à 9,3 µg/dL sous forte dose de Propranolol, sans que ne soient apparues d'autres manifestations d'HI.

L'autre patient a bénéficié de l'introduction de Métyrapone dans les suites du T5 compte tenu d'un diabète et d'une HTA préalablement existants mais qui s'étaient dégradés. Ce traitement a été rapidement interrompu

compte tenu d'une tolérance médiocre, sans qu'un autre traitement ne soit introduit.

Numéro patient dans la cohorte	Antériorité	T0	T2	T5	T10	T15	T20
p2 					▲▲		
p7			▲				
p13							▲
p18 						▲	
p19	▲						
p20				▲			
p32			▲				
p28		BB		M			
p30				M			
p31 		BB			M		
p33 			M				

▲▲ surrénalectomie bilatérale **M** introduction de Métyrapone  décès post-surrénalectomie
 ▲ surrénalectomie unilatérale ~~M~~ Métyrapone rapidement interrompue  patient muté *ARMC5*
BB introduction de Propranolol

Table 3 : Représentation schématique des différentes interventions thérapeutiques au cours du suivi. La colonne antériorité correspond à la patiente ayant bénéficié d'une surrénalectomie préalable 26,6 ans auparavant.

2) Complications du syndrome de Cushing

Compte tenu du caractère rétrospectif de ce travail, l'évaluation des répercussions sur le plan des signes cliniques du SC n'était pas possible.

➤ Troubles de la tolérance glucidique :

Parmi les mutés *ARMC5*, 2 présentaient un diabète à T0. Le patient muté pour *ARMC5* ayant bénéficié de la surrénalectomie bilatérale à T5 présentait déjà un diabète à T0 qui persistait à T10.

Parmi les 5 patients ayant bénéficié d'une surrénalectomie unilatérale, un seul présentait un diabète à T0 et aucun ne présentait d'HMJ. La patiente ayant bénéficié d'une surrénalectomie préalable ne présentait ni diabète, ni HMJ à sa première visite.

➤ HTA :

A T0, 4 sur 5 des patients mutés pour *ARMC5* avait de l'HTA. Le patient muté pour *ARMC5* ayant bénéficié de la surrénalectomie bilatérale à T5 ne présentait plus d'HTA à sa réévaluation au T10.

Sur les 5 patients ayant bénéficié d'une surrénalectomie unilatérale au cours du suivi, 4 patients présentaient une HTA à T0. La patiente ayant bénéficié d'une surrénalectomie préalable présentait une HTA à la première visite.

➤ Dyslipidémie :

A la première visite, 13 patients (34,1 %) bénéficiaient d'un traitement par statine, et parmi eux aucun n'était muté pour *ARMC5*. Parmi les 5 patients ayant bénéficié d'une surrénalectomie unilatérale au cours du suivi, un seul bénéficiait initialement d'un traitement par statine. Le patient ayant bénéficié d'une surrénalectomie préalable bénéficiait d'un traitement par statine à T0.

➤ Anomalie ostéodensitométrique :

Parmi l'ensemble des patients, 32 ont bénéficié d'au moins une première ostéodensitométrie au cours du suivi. Parmi eux, 13 (40,6%) n'avaient pas d'anomalie ostéodensitométrique, 12 (37,5%) présentaient une ostéopénie densitométrique (T-score compris entre -2.5 et -1.0 DS) et 7 (21,9%) présentaient une ostéoporose densitométrique (T-score inférieur à -2.5 DS).

	T0 N=38	T2 N=32	T5 N=29	T10 N=17	T15 N=6
troubles de la tolérance glucidique :	11 (29,8%)	14 (43,4%)	11(37,9%)	4 (29,4%)	4 (66%)
- diabète	10 (26,3%)	10(31,3%) +1 cas	10(34,5%) +3 cas	3 (17,6%)	2 (33%) +1 cas
- HMJ	1 (2,6%)	4 (12,5%) +1 cas	1 (3,4%)	1 (5,9%)	2 (33%) +1 cas
HTA	27 (71,1%)	22 (68,8%) +1 cas	22 (79%) +1 cas	13 (77%) +1 et -1 cas (opéré)	5 (83%)
Traitement par statine	12 (34,1%)	16 (50%) +3 cas	17 (58,6%) +3 cas	10 (58,8%) +2 cas	aucun
ostéodensitométrie :	n=21	n=17	n=10	n=11	n=4
- ostéoporose	7/21 (34,8%)	5/17 (29,4%)	4/10 (40%)	2/11 (18,1%)	2/4 (50%)
- ostéopénie	8/21 (38%)	5/17 (29,4%) 9/17 (41,2%)	3/10 (30%)	5/11 (45,5%)	1/4 (25%)
- normale	6/21 (28,6%)		5/10 (50%)	4/11 (36,4%)	1/4 (25%)

Table 4 : Prévalence des comorbidités en lien avec le syndrome de Cushing au cours du suivi. Avec HMJ pour hyperglycémie modérée à jeun et + ou – x cas, correspondant au nombre de nouveaux cas apparus/résolus depuis la visite précédente.

3) Recherche de récepteurs illégitimes

Au cours du suivi, 26 patients ont bénéficié d'au moins une exploration à la recherche de récepteurs illégitimes, celle-ci n'étant pas forcément complète.

Parmi les patients lillois, une patiente présentait une réponse positive à la Vasopressine qui persistait 5 ans après sa surrénalectomie unilatérale et une patiente présentait une réponse partielle au Métopropramide.

Parmi les patients parisiens, 2 patients présentaient initialement une réponse partielle au Métopropramide et positive à l'orthostatisme motivant l'instauration d'un traitement par Propranolol. L'un d'entre eux était muté pour *ARMC5*.

Parmi les patients athéniens, 2 patients présentaient une réponse positive à la LH à 2 reprises, ceux-ci n'étaient pas mutés.

Aucun des patients ne présentait de réponse à l'alimentation.

4) Manifestions cliniques particulières associées

Un patient (p2) muté pour *ARMC5*, présentait au cours du suivi une hydrocéphalie tri-ventriculaire sur un vraisemblable subépendymome. Il n'était pas mis en évidence de méningiome, par ailleurs.

Une patiente (p27) non mutée pour *ARMC5*, avait bénéficié d'une résection d'adénome parathyroïdien, sans qu'une mutation de *MEN1* ne soit retrouvée. Elle présentait cependant une variation d'*HRPT2* de signification indéterminée.

De façon intéressante, un patient (p24) dont le résultat de la recherche génétique n'était pas connu, présentait diverses manifestations néoplasiques

comprenant : un carcinome rénal à cellules claires, un Leydigome et une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST).

La sœur cadette d'une patiente (p15) était suivie pour un corticosurrénalome malin, sans qu'une association génétique ne soit retrouvée.

Une patiente (p3) était suivie pour une lipomatose et présentait un variant non-sens à l'état homozygote potentiellement pathogène pour le gène *LIPE*.

II- Evolutions hormonales et morphologiques.

Le nombre de données pour les différents paramètres hormonaux et morphologiques qui ont été recueillis par visites est représenté dans la **Table 5**.

Compte-tenu de méthodes d'évaluation différentes entre les centres et les praticiens, les patients n'ont pas toujours eu à la fois le test de freinage minute, le CLU, la mesure cortisol minuit ou de l'ACTH à 8h dans le plasma.

Concernant les paramètres morphologiques, ceux-ci dépendaient de la disponibilité de l'imagerie et des mesures réalisables dans le PACS. Par ailleurs, pour certaines volumineuses masses uniques correspondant finalement à la coalescence de plusieurs macronodules, le calcul du nombre et du diamètre des nodules n'était pas possible.

	T0 38/38	T2 32/38	T5 29/35	T10 17/23	T15 6/7
Plus grand axe/épaisseur	32	30	30	15	5
Plus grande aire	21	26	22	10	4
Nodule (nombre/diamètre)	35	31	30	15	6
Freinage minute	35	24	23	14	4
CLU	32	29	28	14	5
Cortisol 24h	31	24	20	11	4
ACTH 8h	32	30	26	12	4

Table 5 : Nombre de données hormonales et morphologiques recueillies au cours du suivi. En dessous de chaque temps (Tx), est mentionné le nombre de patients ayant réalisé la visite sur le nombre de patients susceptibles de l'avoir réalisée.

1) Données hormonales à chaque visite

L'évolution des différents paramètres hormonaux au cours du suivi (jusqu'à l'intervention thérapeutique le cas échéant) est représentée dans la **Table 6**.

Sur les 5 patients mutés pour *ARMC5*, 3 présentaient à T0 un freinage minute supérieur à 5 µg/dL (respectivement 8,6, 14,3 et 16,6 µg/dL).

Tous les patients qui ont bénéficié d'une surrenalectomie unilatérale au cours du suivi présentaient initialement un freinage minute supérieur à la valeur médiane du freinage minute à T0 de l'ensemble de la cohorte, qui était de 2,7 µg/dL [2,2-4,6].

	T0	T2	T5	T10	T15
Freinage minute (µg/dL)	2,7 [2,2-4,6]	2,9 [2,3-3,7]	3,0 [2-4,6]	3,1 [2,7-3,4]	3,2 [2,5-3,9]
CLU (µg/24h)	42 [21-95,4]	35 [26-51]	39,1 [27-59]	36,8 [22,4-51,5]	21 [21-319]
Cortisol 24h (µg/dL)	5,4 [4,0-8,9]	5,1 [4,0-7]	5,7 [3,2-7,3]	4,6 [3,4-6,1]	6,4 [5-10,3]
ACTH 8h (pg/mL)	11 [4,5-16,7]	9 [2,9-17]	9 [2-11]	5,5 [0-13]	0 [0-16]

Table 6 : Evolution des données hormonales au cours du suivi.

2) Données morphologiques à chaque visite

L'évolution des différents paramètres morphologiques au cours du temps (jusqu'à l'intervention thérapeutique le cas échéant) est représentée dans la **Table 7**.

	T0	T2	T5	T10	T15
Σ diamètres des nodules (mm)	52 [39-72,5]	55 [37-78]	57 [39-67]	51,5 [41-67,5]	74 [39-74]
Σ plus grandes épaisseurs (mm)	41 [32,5-47,5]	40,5 [32,5-47,5]	39 [32-44]	38 [30,5-48]	45 [32-53]
Σ plus grands axes (mm)	82 [67,5-96,5]	85 [71,5-100]	82 [73-88,8]	76 [67-83,5]	79 [61-86]
Σ plus grandes aires (cm²)	10,5 [9,2-13]	10,7 [9,2-12,9]	10 [8,9 -12,1]	8,8 [7,2-12,4]	11,1 [6,8-15,4]
Σ nombre de nodules	2 [2-3]	2 [2-3]	2 [2-3]	2 [2-3]	2 [2-3]

Table 7 : Evolution des données morphologiques au cours du suivi.

3) Etude comparative entre la première et la dernière visite de chaque patient

La médiane des différents paramètres biologiques à la première visite du patient et à sa dernière (avant intervention thérapeutique le cas échéant), ainsi que la différence entre ces deux visites sont représentées dans la **Table 8**.

	T1er	Tder	Delta	p-value	Intervalle Tder-T1er (ans)
Freinage minute (µg/dL)	2,7 [2,2-3,3]	3 [2,3-5,1]	0,3 [-0,7-2]	0,13	4,17 [2,25-6,76]
CLU (µg/24h)	37 [21-79,8]	40,4 [29,8-69,5]	3,55 [-32-51,9]	0,55	5,1 [2,7-7]
Cortisol 24h (µg/dL)	5,2 [3,9-8,6]	5 [3,4-7,1]	0 [-2,4 -1,6]	0,89	3,54 [2,51-6,17]
ACTH 8h (pg/mL)	10 [4,6-14,5]	2,9 [0-15,5]	-1 [-10-2]	0,049	3,4 [2,4-5,2]

Table 8 : Différence entre les 2 visites les plus espacées pour chacun des paramètres biologiques étudiés (Delta). Dans la colonne T1er correspond la valeur à la première visite où le paramètre a été dosé et dans la colonne Tder la valeur à la visite la plus espacée. L'intervalle médian de temps séparant ces 2 visites est représenté dans la dernière colonne de la table.

L'ACTH plasmatique de 8h était significativement plus basse entre la première et la dernière visite du patient (p=0,49).

Il n'y avait pas de différence significative entre la première et la dernière visite des patients pour les autres paramètres biologiques (freinage minute, CLU, cortisol 24h) et morphologiques (somme du diamètre des nodules, sommes des plus grands axes, épaisseurs, aires et le nombre de nodules).

	T1er	Tder	Delta	p-value
Σ diamètres des nodules (mm)	50 [37,75-61,25]	56 [39-75,25]	2 [0,75-9,25]	ns
Σ plus grands axes (mm)	74 [65,5-85]	79 [72-86]	1 [-1,5-5]	ns
Σ plus grandes épaisseurs (mm)	39 [32-44]	39 [32-45]	0 [-2-3]	ns
Σ plus grandes aires (cm²)	9,8 [7,8-11,3]	10,5 [8,6-12,7]	1,1 [-0,25-5]	ns
Σ nombre de nodules	2 [2-3]	2 [2-3]	0 [0-0]	ns

Table 9 : Différence entre les 2 visites les plus espacées pour chacun les paramètres étudiés morphologiques (Delta). Avec T1er correspondant à la première visite et Tder à la dernière visite (intervalle de temps médian entre les deux, de 3,4 ans [2,4-5,2]).

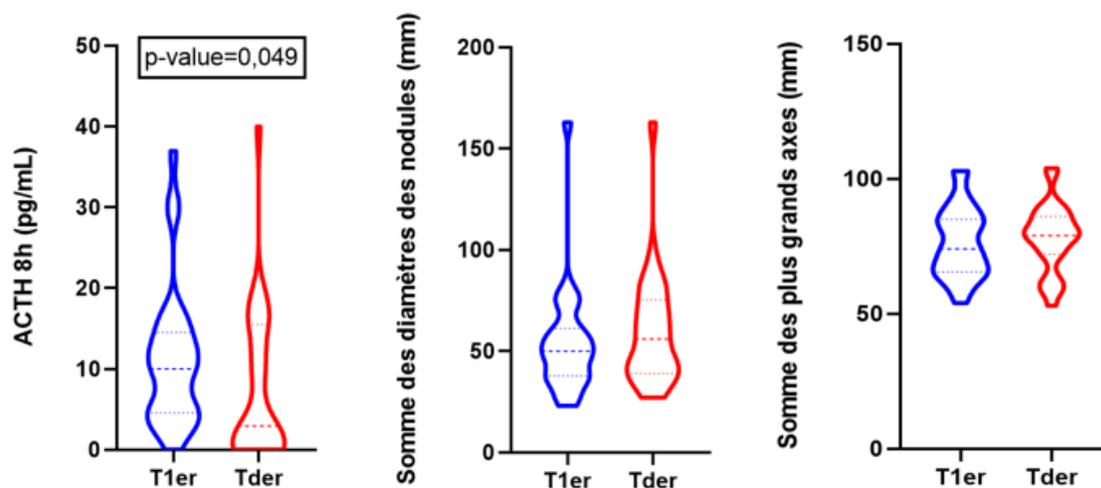


Figure 9 : Représentation sous forme de diagrammes à violon de l'évolution de l'ACTH plasmatique de 8h parallèlement à celle de la somme des diamètres des nodules et de la somme des plus grands axes des surrénales entre les visites les plus espacées. T1er correspondant à la première visite et Tder à la dernière visite, avec un intervalle de temps médian entre les deux, de 3,4 ans [2,4-5,2].

III- Etude d'une corrélation morphobiologique

1) Corrélation entre les données hormonales et morphologiques en base

Les études de relation en base toutes visites confondues, entre les différentes données hormonales et morphologiques sont représentées dans la **Table 9**.

	Σ diamètres des nodules (mm)	Σ plus grandes épaisseurs (mm)	Σ plus grands axes (mm)	Σ plus grandes aires (cm ²)	Σ nombre de nodules
Freinage minute (µg/dL)	r = 0,36 ; p < 0.001	r = 0,3 ; p < 0.001	r = 0,23 ; p < 0.001	r = 0,38 ; p < 0.001	ns
CLU (µg/24h)	ns	ns	ns	r = 0,17 ; p=0,01	r = - 0,14 ; p= 0,03
Cortisol 24h (µg/dL)	ns	ns	r = 0,26 ; p < 0.001	r = 0,22 ; p= 0,001	ns
ACTH 8h (pg/mL)	r = - 0,37 ; p < 0.001	r = - 0,14 ; p= 0,01	ns	ns	r = - 0,14 ; p = 0,023

Table 9 : Corrélation en base entre les données hormonales et morphologiques toutes visites confondues (ns : non significatif).

- **Le freinage minute en base était modérément corrélé de façon positive avec la somme du diamètre des nodules, la somme des plus grandes épaisseurs et la somme des plus grandes aires (Figure 10).** Il n'était corrélé que faiblement de façon positive avec la somme des plus grands axes.
- **Le CLU en base n'était que faiblement corrélé de façon positive et significative avec la somme des plus grandes aires.** De façon surprenante, il était faiblement corrélé de façon négative et significative avec la somme du nombre de nodules.

- **Le cortisol plasmatique de 24h** n'était que faiblement corrélé de façon positive et significative avec la somme des plus grands axes et la somme des plus grandes aires.
- **L'ACTH plasmatique était modérément corrélée de façon négative et significative avec la somme des diamètres des nodules.** Par ailleurs, elle était corrélée faiblement de façon négative et significative avec la somme des plus grandes épaisseurs et la somme du nombre de nodules.

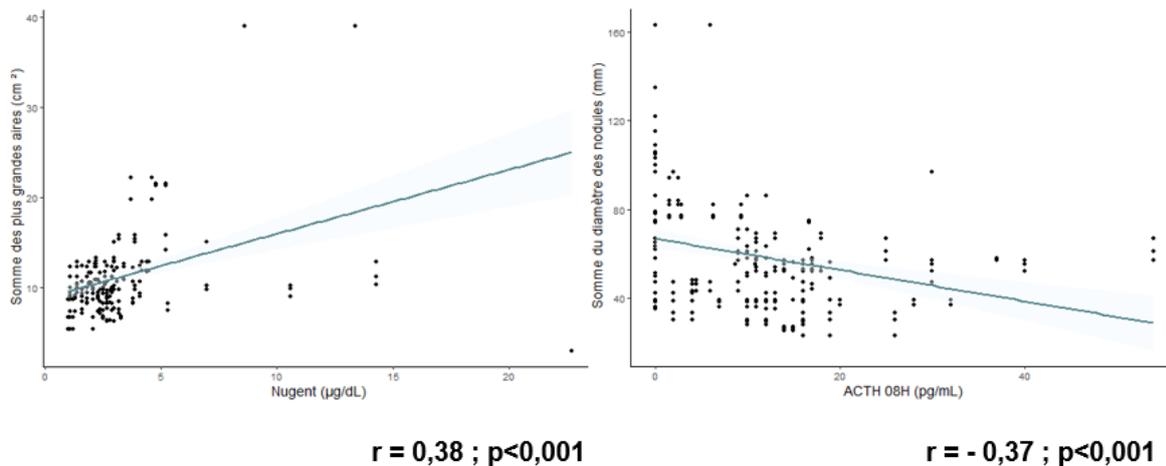


Figure 10 : Nuage de points des tests de freinage minute (Nugent) avec la somme des plus grandes aires et de l'ACTH plasmatique de 8h avec la somme des diamètres des nodules toutes visites confondues. La droite de régression linéaire est représentée.

2) Corrélation entre l'évolution hormonale et morphologique au cours du suivi

Les études de relation entre les différentes données hormonales et morphologiques au cours du suivi sont représentées dans la **Table 10**.

	Delta Freinage minute ($\mu\text{g/dL}$)	Delta CLU ($\mu\text{g/24h}$)	Delta Cortisol 24h ($\mu\text{g/dL}$)	Delta ACTH 8h (pg/mL)
Delta diamètres des nodules (mm)	$R^2= 0,24$; $p=0,015$	$R^2= - 0,057$; $p=0,71$	$R^2= - 0,033$; $p= 0,53$	$R^2=0,070$; $p= 0,10$
Delta des plus grands axes (mm)	$R^2=0,029$; $p=0,25$	$R^2= - 0,05$; $p=0,77$	$R^2= - 0,56$; $p=0,74$	$R^2= - 0,044$; $p= 0,67$
Delta des plus grandes épaisseurs (mm)	$R^2= 0,032$; $p= 0,24$	$R^2= - 0,050$; $p= 0,74$	$R^2= 0,0$; $p= 0,44$	$R^2= 0,0028$; $p= 0,37$
Delta des plus grandes aires (cm^2)	$R^2= 0,13$; $p= 0,072$	$R^2= - 0,059$; $p=0,72$	$R^2= - 0,031$; $p= 0,53$	$R^2= - 0,077$; $p= 0,87$
Delta du nombre de nodules	$R^2=0,052$; $p=0,20$	$R^2= -0,063$; $p= 0,75$	$R^2= -0,045$; $p= 0,60$	$R^2= 0,87$; $p= 0,45$

Table 10 : Corrélation au cours du suivi entre les données hormonales et morphologiques.

Le Delta correspondant à la différence entre la dernière visite (Tder) et la première visite (T1er) où le paramètre a été recueilli. Ajustement sur le délai entre T1er et Tder

Le delta du freinage minute était faiblement corrélé avec le delta de la somme des diamètres des nodules de façon significative après ajustement sur la durée entre chaque visite pour chaque patient ($R^2=0,24$; $p=0,015$) (Figure 11).

Il n'existait pas de corrélation significative des autres paramètres hormonaux avec les différents paramètres morphologiques au cours du suivi.

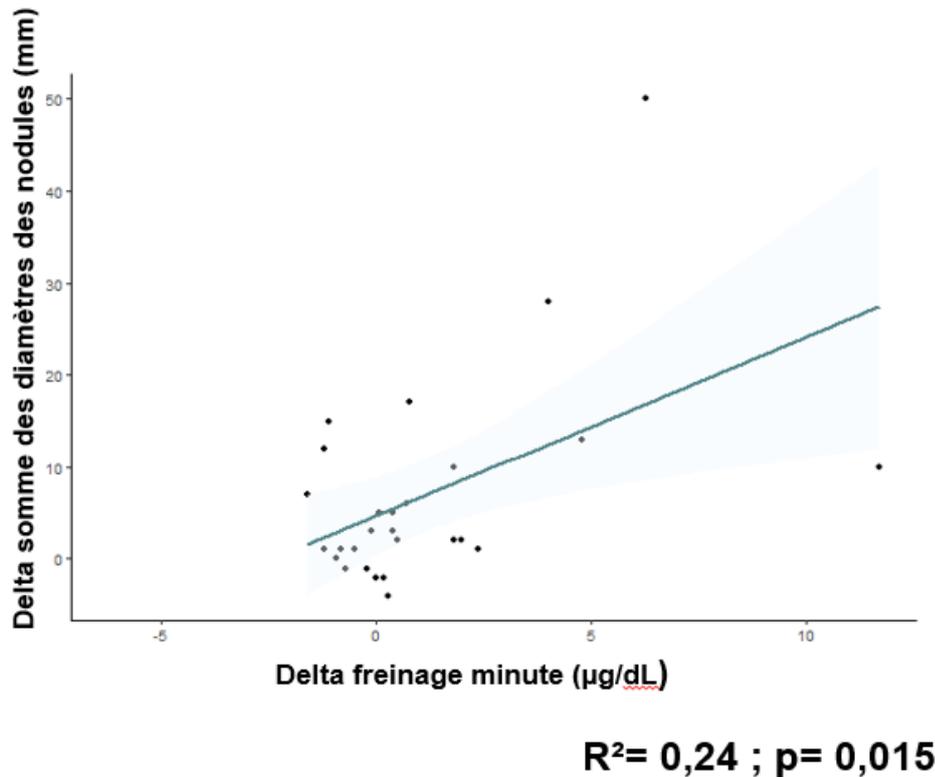


Figure 11 : Nuage de points de la différence pour les tests de freinage minute (Nugent) au cours du suivi avec la différence pour les sommes des diamètres des nodules. La droite de régression linéaire est représentée.

IV- Description de l'évolution morphologique dans deux sous-groupes.

Nous avons observé l'évolution des données morphologiques au cours du suivi chez deux sous-groupes de patients, ceux ayant bénéficié d'une surrenalectomie unilatérale et ceux mutés pour *ARMC5*. Compte tenu de l'effectif faible de ces deux sous-groupes, les analyses statistiques n'ont pas été réalisées.

1) Patients ayant bénéficié d'une surrenalectomie au cours du suivi

Les patients bénéficiant d'une surrenalectomie unilatérale se font classiquement opérer de leur côté le plus volumineux. Nous avons donc observé l'évolution morphologique de la plus petite surrenale des patients non opérés avec celle restante des patients opérés. Seules les mesures des plus grands axes et de plus grandes épaisseurs qui sont les plus reproductibles de l'expérience du radiologue ont été représentées (**respectivement Figure 12.A et Figure 12.B**).

La plus petite surrenale des patients non opérés est plus volumineuse que la surrenale restante des patients opérés. Son épaisseur semble progresser plus rapidement au cours du suivi à 10 ans.

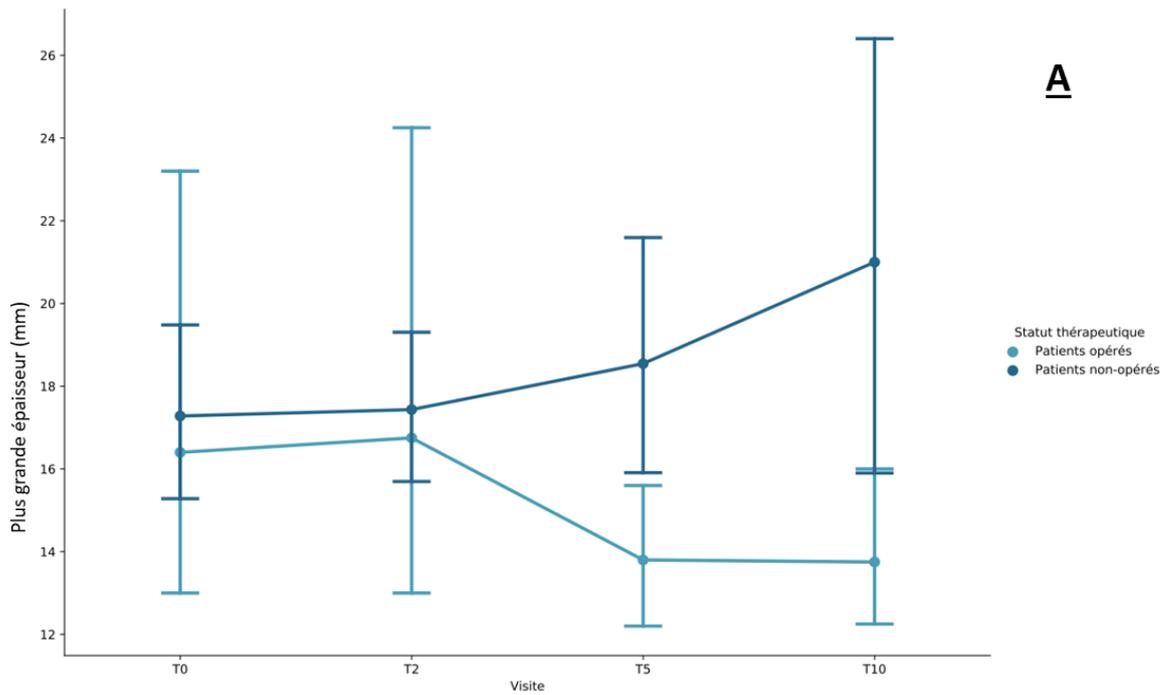


Figure 12. A : Evolution au cours du suivi de la plus grande épaisseur de la surrénale restante chez les patients opérés et de la plus petite surrénale des patients non opérés (respectivement 6 et 27 patients).

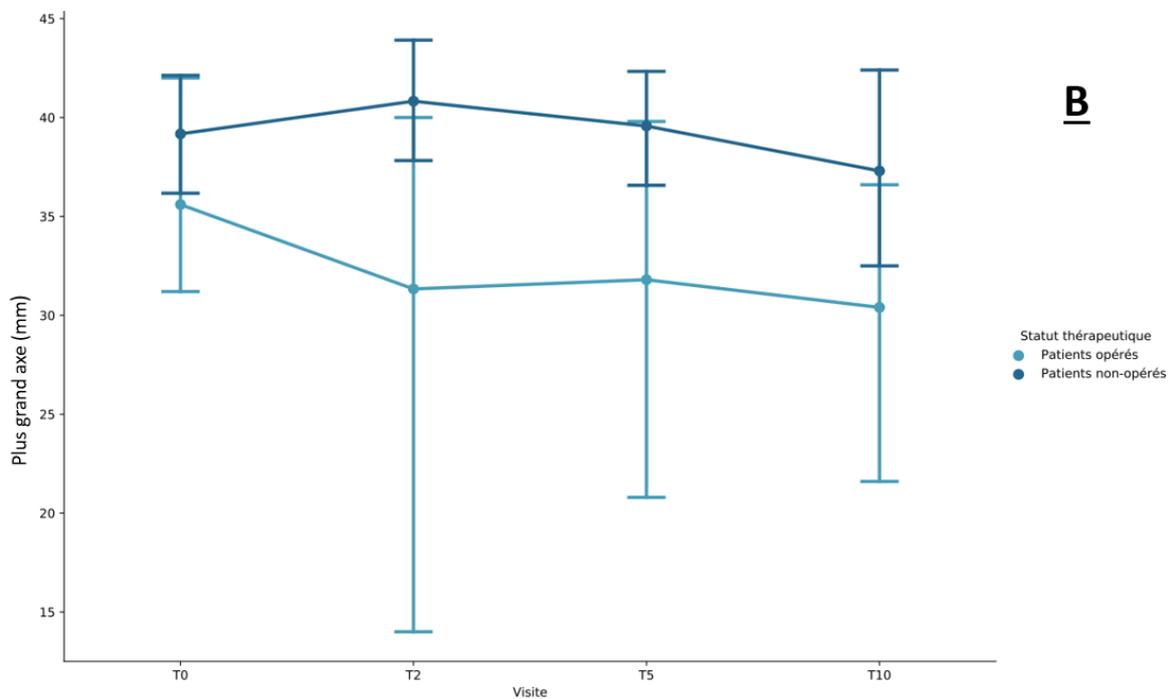


Figure 12. B : Evolution au cours du suivi du plus grand axe de la surrénale restante chez les patients opérés et de la plus petite surrénale des patients non opérés (respectivement 6 et 27 patients).

2) Patient mutés pour *ARMC5*

Les patients *ARMC5* présentent habituellement un hypercortisolisme plus marqué et des surrénales plus volumineuses (58). Nous donc observé l'évolution des paramètres hormonaux et morphologiques au cours du suivi en parallèle du reste de la population étudiée (jusqu'avant l'intervention thérapeutique le cas échéant).

A. Evolution du bilan glucocorticoïde

L'évolution des différents paramètres hormonaux chez les patients mutés et les sauvages est représentée **Figure 13**.

Les patients mutés pour *ARMC5* présentaient initialement un hypercortisolisme plus important. La plupart ayant bénéficié au cours du suivi d'une introduction de thérapeutique, le recul sur l'évolution du bilan glucocorticoïde était limité à T5.

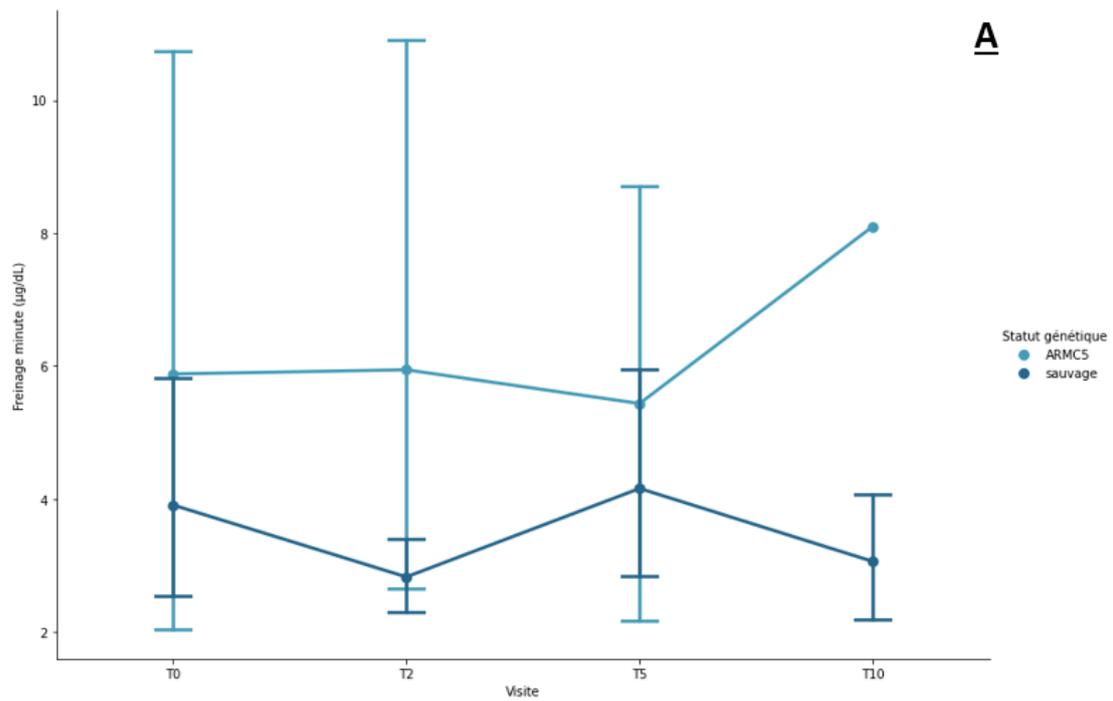


Figure 13.A : Evolution au cours du suivi du freinage minute chez les patients mutés et les patients sauvages (respectivement 5 et 28 patients).

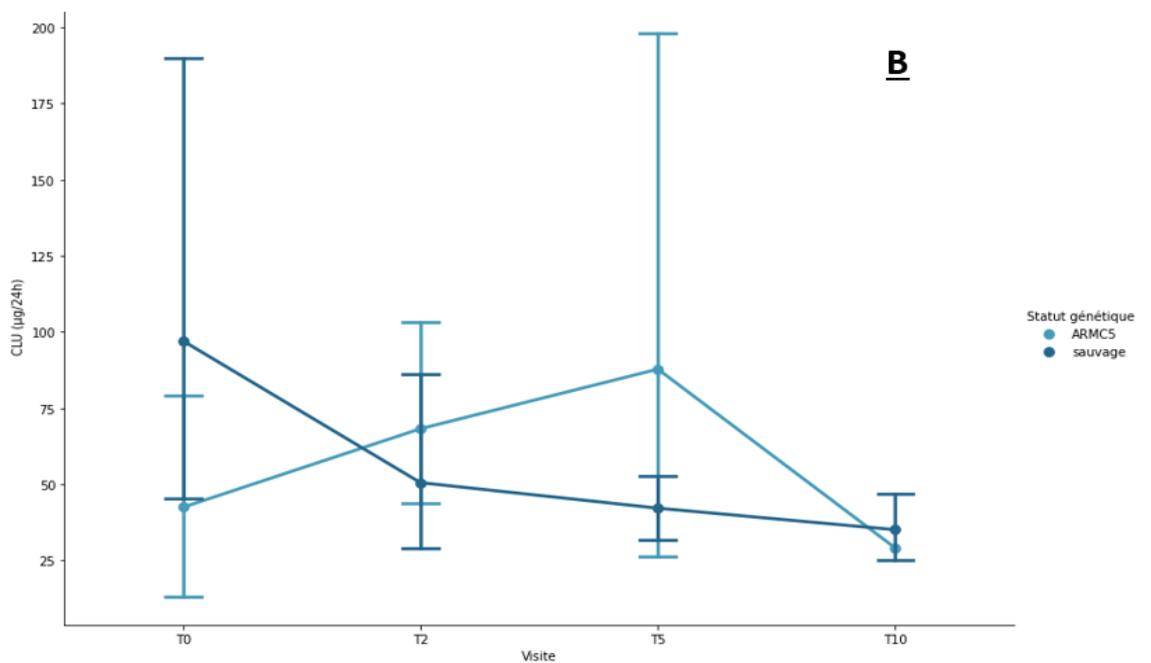


Figure 13.B : Evolution au cours du suivi du CLU chez les patients mutés et chez les patients sauvages (respectivement 5 et 28 patients).

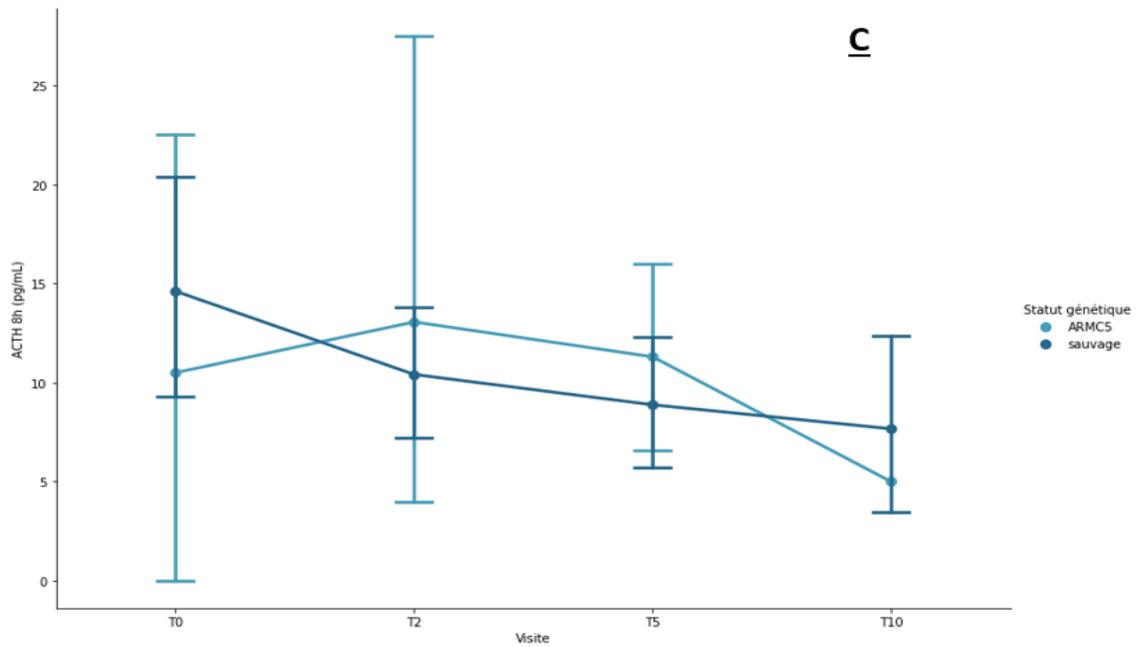


Figure 13.C : Evolution au cours du suivi de l'ACTH plasmatique de 8h chez les patients mutés et les patients sauvages (respectivement 5 et 28 patients).

B. Evolution du bilan morphologique.

L'évolution des plus grands axes et de plus grandes épaisseurs chez les patients mutés pour *ARMC5* et les patients sauvages est représentée **Figure 14**.

Les patients mutés *ARMC5* présentaient des surrénales plus volumineuses que les patients non mutés. Il ne semblait pas exister de tendance évolutive majeure dans les 2 groupes à T5. Le recul après T5 était limité à un seul patient chez les patients mutés *ARMC5*.

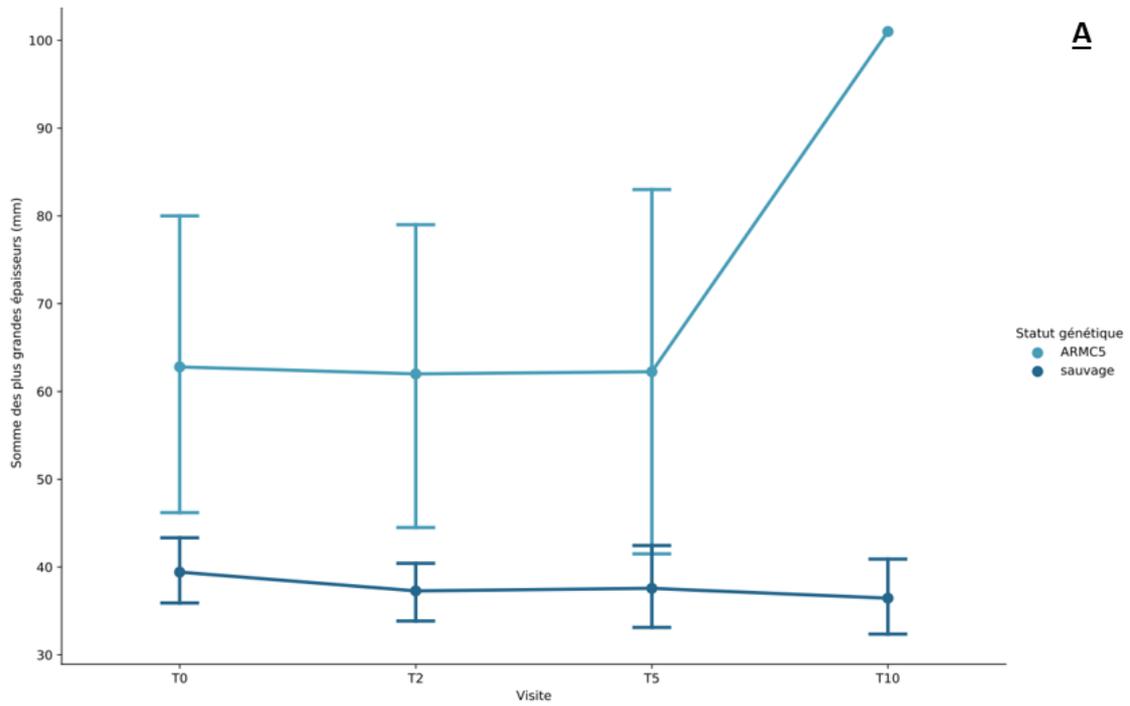


Figure 14. A : Evolution au cours du suivi de la somme des plus grandes épaisseurs chez les patients mutés et les patients sauvages (respectivement 5 et 28 patients).

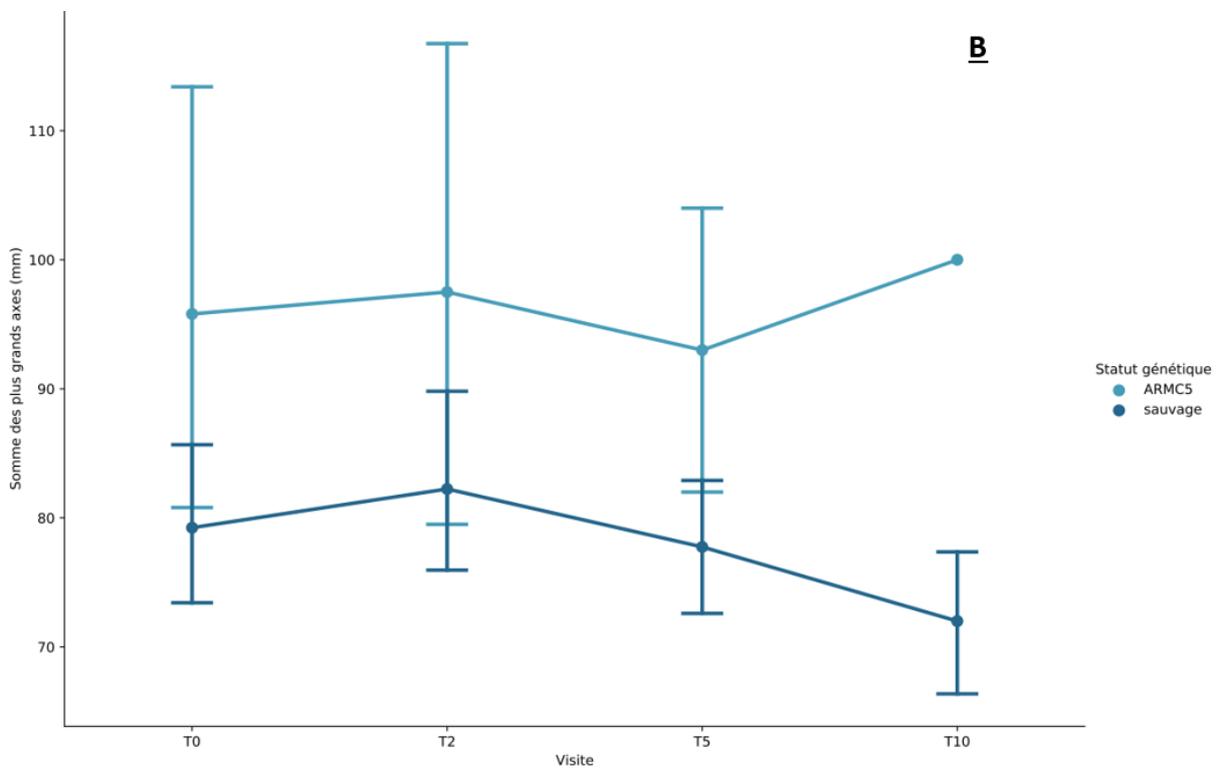


Figure 14. B : Evolution au cours du suivi de la somme des plus grands axes chez les patients mutés et les patients sauvages (respectivement 5 et 28 patients).

DISCUSSION

Notre étude s'est attachée à décrire l'histoire naturelle des HBMS, en évaluant leur vitesse de progression morphologique parallèlement à l'évolution du bilan glucocorticoïde. L'objectif principal de cette étude était de rechercher une corrélation entre l'évolution morphologique et la dégradation du bilan glucocorticoïde, pour corroborer l'hypothèse physiopathologique de « l'effet masse ».

Nous avons pu rassembler une série de 38 patients grâce à la collaboration de trois grands Centres Hospitaliers Universitaires européens, Cochin à Paris et Laïkó à Athènes. Les caractéristiques de la population recrutée étaient globalement similaires aux cohortes de patients décrites dans la littérature, avec un âge médian de découverte entre la 5ème et la 6ème décade, un taux de patient mutés pour *ARMC5* de l'ordre de 15% et un mode de découverte de la maladie correspondant principalement à la découverte fortuite d'une anomalie surrénalienne bilatérale à l'imagerie (55). Il existait cependant au sein de la série une légère prédominance masculine, en contradiction avec ce qui a pu être décrit dans de plus larges cohortes (55,58). La population étudiée présentait majoritairement un HI (seuls 5 patients présentaient initialement un freinage minute $> 5 \mu\text{g/dL}$ dont 2 SC manifestes), bien que la prévalence de certains signes fins (légère amyotrophie des racines, érythrose faciale modérée) évocateurs de formes modérées n'ait pas été étudiée. Ce point-ci diffère également de ce que certaines données de la littérature ont pu suggérer, avec globalement une proportion équivalente entre les HI et les SC patents dans les HBMS. Néanmoins, la proportion des patients avec demeure probablement surestimée (inclusion de formes essentiellement sévères de la maladie et HI restant souvent méconnu). Quoiqu'il en soit, parallèlement à cet HI, il était observé une prévalence importante de syndromes métaboliques et d'anomalies ostéodensitométriques.

Sur le plan morphologique, pour ne pas sous-estimer les résultats, nous avons pris le parti d'inclure des patients avec anomalie bilatérale dont au moins un nodule et la présence d'un test de freinage minute pathologique (cortisol > 1,8 µg/dL). En effet, dans un travail français récent reprenant l'ensemble des demandes de séquençage d'*ARMC5*, ces critères ressortaient comme critères minimums pour demander un test génétique à la recherche d'une mutation d'*ARMC5* (147).

Notre travail a permis d'apprécier l'évolution des différents paramètres biologiques et morphologiques au cours du suivi.

Tout d'abord, nos études de relations en base entre les différents paramètres en prenant en compte toutes les visites, ont permis de montrer une corrélation entre la somme des diamètres des nodules et le cortisol après freinage minute ainsi que l'ACTH. Le cortisol après freinage minute était aussi corrélé à la somme des plus grandes épaisseurs, des plus grands axes et des plus grandes aires des surrénales. Seule la différence entre le cortisol après freinage minute à la 1^{ère} et dernière visite était significativement associée à la différence entre les diamètres des nodules après ajustement pour le délai entre les deux visites. Le test de freinage minute apparaissait aussi être le marqueur le plus robuste pour étudier ce lien entre hypercortisolisme et masse surrénalienne. Il reflète l'autonomie surrénalienne. Outre les variabilités inter-individuelles de métabolisme de la Dexaméthasone, il est principalement mis en défaut par la prise d'une contraception oestro-progestative, ce qui ne concerne pas habituellement la population HBMS. Le CLU en base était corrélé avec la somme des plus grandes aires et de façon un peu surprenante, il était faiblement corrélé de façon négative et significative avec la somme du nombre de nodules. Ce marqueur apparaît ainsi peu fiable. Il faut rappeler que le CLU ne s'élève pas de manière linéaire avec l'aggravation de l'hypercortisolisme. En effet, quand la production de cortisol dépasse les capacités de liaison à la CBG, le CLU augmente alors de manière importante (76). Le CLU nécessite aussi un recueil urinaire des 24h, pas toujours réalisé de manière correcte. Une expression en termes de ratio par rapport à la limite supérieure de la

normale pour le CLU aurait probablement été plus judicieuse, du fait de la variabilité des bornes de valeurs considérées comme normales, selon les différentes méthodes employées (différentes selon les centres et au cours du suivi pour un même centre donné). Le cortisol de plasmatique de 24h était corrélé avec la somme des plus grands axes et la somme des plus grandes aires. Ce paramètre était le moins représenté compte-tenu de la nécessité de le réaliser au cours d'une hospitalisation et de l'utilisation du cortisol salivaire à minuit par le centre parisien. Malheureusement, le cortisol salivaire n'est pas disponible partout et pose encore des problèmes de remboursement en France. L'ACTH plasmatique était modérément corrélée avec la somme du diamètre des nodules, la somme des plus grandes épaisseurs et la somme du nombre de nodules.

Nous avons pu montrer que l'ACTH plasmatique de 8h était significativement plus basse entre la première et la dernière visite des patients. Il n'y avait pas de différence significative entre la première et la dernière visite des patients pour les autres paramètres biologiques (freinage minute, CLU, cortisol 24h). La baisse d'ACTH reflète aussi l'autonomisation de la surrénale. Finalement, les deux paramètres biologiques qui semblaient les plus représentatifs étaient ceux reflétant l'autonomisation de la surrénale et pas à proprement parler le niveau de l'hypercortisolisme. Il faut cependant souligner que notre cohorte était principalement constituée de patients présentant un HI, ce qui peut expliquer cette constatation. L'étude de formes plus sévères s'avère donc nécessaire, mais ces patients sont aussi opérés plus vite ce qui limite les données de suivi.

Concernant les paramètres morphologiques, l'ensemble de ces observations suggère que c'est la somme des diamètres des nodules et des grands axes/épaisseurs des surrénales qui seraient les plus pertinents. Ceux-ci étant par ailleurs les plus reproductibles de l'expérience du radiologue. Ils n'étaient, en revanche, presque jamais décrits sur les comptes rendus transcrits pour les imageries qui n'ont pu bénéficier d'une relecture.

La reproductibilité pouvait parfois être particulièrement délicate, surtout pour l'estimation de la plus grande aire de la surrénale par mesure du contouring axial, notamment dans les cas de surrénales très irrégulières. Cette reproductibilité pouvait être également mise en défaut, en cas de proximité avec certaines structures avoisinantes très adjacentes, notamment de nature graisseuse. Pour s'affranchir de ce dernier problème, certains auteurs ont suggéré le recours à des méthodes de contouring semi-automatisées, où un logiciel de traitement d'images exclut automatiquement certaines plages de densité de la zone contourée manuellement par le radiologue (148). Enfin, il était difficile pour un certain nombre de patients (4 au total) d'évaluer le nombre de nodules en raison de leur coalescence, ce paramètre ne pouvait donc être systématiquement étudié. Pour les patients chez qui ce nombre était évaluable, celui-ci ne semblait pas évoluer et ne constitue donc probablement pas un bon indicateur de l'évolution morphologique. On ne peut être cependant certain, que certains nodules ne représentaient en fait l'association de plusieurs nodules, même si ce paramètre n'a pas été évalué pour les plus grosses masses de nodules.

Ces résultats sont cependant à balancer avec la durée de suivi qui reste modeste (min : 1 an ; max : 19,9 ans). Il convient de noter que chez les 3 patients qui avaient un suivi de plus de 10 ans et qui n'avaient pas bénéficié de surrénalectomie au cours du suivi, il n'était pas observé de franche progression de l'hyperplasie surrénalienne.

Avant que ne débute notre travail, aucune étude n'avait recherché une éventuelle relation en base entre la morphologie des HBMS et le bilan glucocorticoïde. Récemment, il a été rapportée une corrélation entre la sécrétion de 17-hydroxystéroïdes (17-OHS) et la taille des surrénales chez les patients mutés pour *ARMC5* (149). Dans cette étude, ont été inclus des patients explorés pour une suspicion de SC et présentant au moins 2 tests de dépistages pathologiques (CLU, freinage minute ou cortisol plasmatique de minuit) avec à l'imagerie des macronodules bilatéraux (>1cm) et une atrophie inter nodulaire. Finalement, la cohorte dans cette étude était constituée de 44 patients, avec une moyenne d'âge de 53 ans ($\pm 11,53$) et comprenait 11 patients

mutés pour *ARMC5*. Il a finalement pu être mis en évidence une corrélation positive pour les 17 OH-S urinaires et le volume total des surrénales estimé par volumétrie 3D ($r=0.38$; $p=0.014$) dans l'ensemble de population et de façon encore plus forte chez les patients mutés pour *ARMC5* ($r=0.72$; $p=0.018$). Cette étude présente cependant des limites, puisque les 17 OH-S urinaires peuvent manquer de spécificité et ne sont habituellement pas réalisés. Par ailleurs, l'étude volumétrique en 3D réalisée reste très complexe à mettre en pratique en routine. L'approximation de certaines surrénales à une forme pyramidale ou ellipsoïde pour celles très ovoïdes permettrait peut-être de faire des approximations volumétriques simples et valables, néanmoins certaines surrénales très irrégulières l'interdisent.

L'étude dans deux sous-groupes de la population étudiée a permis d'observer que la surrénale restante des patients opérés est moins volumineuse que la plus petite surrénale des patients non opérés. La surrénale restante des patients non opérés semblait par ailleurs moins progresser sur le plan morphologique que la plus petite surrénale des patients non opérés. Un plus grand nombre de patients est bien sûr nécessaire pour confirmer cette observation. Pour l'étude en sous-groupe des patients mutés *ARMC5*, il a pu être observé un hypercortisolisme plus prononcé et des surrénales plus volumineuses, conformément à ce qui a pu être rapporté dans la littérature. Nous ne disposons pas d'un nombre suffisant de patient mutés avec un recul à plus de 5 ans pour en tirer des conclusions robustes.

Ainsi, bien qu'encourageantes, ces observations ne permettent pas de tirer de conclusions solides sur la réalité de « l'effet masse ». Plusieurs limites peuvent expliquer ces résultats en demi-teinte. Tout d'abord, il s'agissait d'une étude rétrospective, ce qui a limité l'exhaustivité et l'homogénéité du recueil des différentes variables étudiées.

Comme évoqué ci-dessus, sur le plan biologique, les dosages hormonaux sont soumis à différentes fluctuations inter- et intra-individuelles ainsi que des biais

techniques (métabolisation enzymatique, poids et problème d'observance de la DXM dans le cadre du freinage minute). Une étude a suggéré que suivant les dosages, 40% des valeurs basses d'ACTH sont considérées à tort comme normales (150). La proportion importante d'HI au sein de notre population, pourrait par ailleurs constituer un biais de recrutement ayant conduit à une mésestime de la dégradation du bilan glucocorticoïde au cours du temps.

Sur le plan morphologique, toutes les imageries n'ont pu être relues par le radiologue expert, il existait donc une variabilité inter-observateurs. Par ailleurs, il existait un certain problème de reproductibilité comme évoqué précédemment. Et ce d'autant plus que les modalités d'imageries n'étaient parfois pas les mêmes. La comparaison de deux imageries selon le système RECIST suppose la comparaison de deux mêmes modalités d'examen permettant une évaluation standardisée de la réponse tumorale et une reproductibilité excellente (151). Une étude récente a par ailleurs pu mettre en évidence une importante variation au cours de la caractérisation morphologiques des lésions surrenaliennes, notamment pour le calcul de la DS, en rapport avec l'existence de nombreux facteurs confondants (équipement, technique de numérisation, variabilité inter-observateur) (152).

De plus, l'effectif de la population était par trop restreint pour permettre la recherche d'une corrélation statistique autre que linéaire entre l'évolution des données biologiques et morphologiques au cours du suivi. Le recul général était aussi plutôt modeste avec moins de 25% des patients inclus avant 2010.

Enfin, certains patients de la cohorte présentaient un tableau syndromique inhabituel dans les HBMS. Les données anamnestiques (association avec un GIST, un Leydigome et un cancer rénal) du patient (p24) paraissent particulièrement intéressantes. En effet, il a pu être constaté que les cellules ACTH positives au sein des tissus d'HBMS présentaient un immunomarquage pour *l'insuline like Leydig cell marker 3* (56), un peptide exprimé spécifiquement dans les cellules de Leydig. Par

ailleurs, le primordium adrénogénital partage une origine embryologique mésodermique commune avec les reins (153) et les cellules mésenchymateuses dont sont issus les GIST (154). Le statut génétique de ce patient n'avait pas été récupéré, il pourrait être évoqué ici une mutation inactivatrice de la fumarate hydratase. La recherche d'une réponse anormale à LH-RH pourrait également être intéressante. Le cas patiente (p3) présentant la lipomatose est à souligner, puisque le gène *LIPE* code pour la lipase hormono-sensible, hautement exprimée dans le tissu stéroïdogène et intervenant dans la libération du cholestérol sous contrôle de la voie de signalisation (AMPc/PKA) (146).

Certains auteurs ont pu suggérer une hypothèse alternative à celle de « l'effet masse ». Dans celle-ci, la sécrétion progressive intra-surrénalienne des cellules à ACTH conduirait *in fine* à l'augmentation de la sécrétion de cortisol parallèlement à l'installation de l'hyperplasie (63). La mise en évidence d'une association entre les paramètres morphologiques et l'autonomie de la sécrétion surrénalienne pourrait conforter cette hypothèse. Il avait été décrit que cette production surrénalienne d'ACTH pourrait expliquer la présence d'une ACTH non freinée chez certains patients. Néanmoins, aucun des patients de notre cohorte qui présentaient un hypercortisolisme plus franc avaient une ACTH qui restait détectable. Si l'on voulait confirmer que c'est l'évolution de la sécrétion paracrine d'ACTH qui conduit au développement du syndrome de Cushing, alors il faudrait réaliser de façon répétée au cours du suivi des cathétérismes veineux surrénaux pour mesurer l'ACTH dans les veines surrénales. Cette étude serait difficile à mettre en pratique, surtout sur le plan éthique.

Dans notre étude, nous ne nous sommes finalement pas intéressés au calcul de densité spontanée. Certains travaux ont décrit une fréquence plus importante d'adénome sécrétant en cas de densité spontanée élevée (26). Ceci mériterait donc probablement d'être étudié dans notre cohorte.

CONCLUSION

Cette étude préliminaire, bien qu'encourageante, n'a pas permis de mettre en évidence d'association claire entre l'évolution morphologique et biologique des HBMS. Cependant, le bilan biologique et morphologique restait globalement stable dans cette cohorte qui avait un suivi médian de plus de 6 ans. Une poursuite du suivi des patients de la cohorte est justifiée pour obtenir un recul supplémentaire. L'inclusion d'autres patients permettra aussi d'augmenter la puissance statistique. La poursuite de cette étude par l'inclusion d'autres patients du centre parisien ainsi que des patients d'autres centres est donc nécessaire afin de mieux comprendre l'histoire naturelle de la maladie et à terme proposer un rythme de suivi pour l'évaluation morphologique notamment.

RÉFÉRENCES

1. Michael W. Yeh, Quan-Yang Duh, Chapter 41 : The Adrenal Glands, in thoracickey, Aug 1, 2016.
2. Keegan CE, Hammer GD. Recent insights into organogenesis of the adrenal cortex. *Trends Endocrinol Metab.* juill 2002;13(5):200-8.
3. Ross IL, Louw GJ. Embryological and molecular development of the adrenal glands: Development of the Adrenal Glands. *Clin Anat.* mars 2015;28(2):235-42.
4. Jirasek J. Human fetal endocrines Developments in obstetrics and gynaecology London: Martinus Nijhoff (1980). 69-82.
5. Stocco DM. A Star Search: Implications in Controlling Steroidogenesis1. *Biol Reprod.* 1 févr 1997;56(2):328-36.
6. Han TS, Walker BR, Arlt W, Ross RJ. Treatment and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol.* févr 2014;10(2):115-24.
7. Funder J, Pearce P, Smith R, Smith A. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science.* 28 oct 1988;242(4878):583-5.
8. Arlt W, Stewart PM. Adrenal Corticosteroid Biosynthesis, Metabolism, and Action. *Endocrinol Metab Clin North Am.* juin 2005;34(2):293-313.
9. Labrie F, Luu-The V, Bélanger A, Lin S-X, Simard J, Pelletier G, et al. Is dehydroepiandrosterone a hormone? *J Endocrinol.* nov 2005;187(2):169-96.
10. Kopin IJ. Catecholamine metabolism: basic aspects and clinical significance. *Pharmacol Rev.* déc 1985;37(4):333-64.
11. Tissier F, Hoang C. Anatomie, embryologie et histologie de la surrénale. 2021;7.
12. Styne DM. Disorders of the Adrenal Gland. In: *Pediatric Endocrinology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cité 26 mai 2021]. p. 233-61. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-18371-8_10
13. Young WF. MANAGEMENT APPROACHES TO ADRENAL INCIDENTALOMAS. *Endocrinol Metab Clin North Am.* mars 2000;29(1):159-85.
14. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* août 2016;175(2):G1-34.
15. Kenney PJ, Wagner BJ, Rao P, Heffess CS. Myelolipoma: CT and pathologic features. *Radiology.* juill 1998;208(1):87-95.
16. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, Chabre O, Dupas B, Hamoir E, et al. Exploration et prise en charge des incidentalomes surrénaux. Consensus d'experts de la Société française d'endocrinologie. *Ann Endocrinol.* déc 2008;69(6):e1-16.

17. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Adrenal Mass Imaging with Multidetector CT: Pathologic Conditions, Pearls, and Pitfalls. *RadioGraphics*. sept 2009;29(5):1333-51.
18. Gokan T, Ohgiya Y, Nobusawa H, Munechika H. Commonly encountered adrenal pseudotumours on CT. *Br J Radiol* 2005;78:170-4. In.
19. Legmann P, Oudjit A, Roussel A, Palangie E, Fregeville A, Silvera S. Imagerie des surrénales. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-014-D-10, 2011. In.
20. Merran S., and Hoeffel C.: Tomodensitométrie des surrénales : technique radioanatomie, variantes et pièges. Imagerie médicale, imagerie de l'appareil génito-urinaire. Paris: Flammarion, 2005. pp. 673-682. In.
21. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass (« incidentaloma »). *NIH Consens State Sci Statements*. 4 févr 2002;19(2):1-25.
22. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *Am J Roentgenol*. juill 1998;171(1):201-4.
23. Dinnes J, Bancos I, Ferrante di Ruffano L, Chortis V, Davenport C, Bayliss S, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. août 2016;175(2):R51-64.
24. Marty M, Gaye D, Perez P, Auder C, Nunes ML, Ferriere A, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography to identify adenomas among adrenal incidentalomas in an endocrinological population. *Eur J Endocrinol*. mai 2018;178(5):439-46.
25. Bancos I, Taylor AE, Chortis V, Sitch AJ, Jenkinson C, Davidge-Pitts CJ, et al. Urine steroid metabolomics for the differential diagnosis of adrenal incidentalomas in the EURINE-ACT study: a prospective test validation study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. sept 2020;8(9):773-81.
26. Chambre C, McMurray E, Baudry C, Lataud M, Guignat L, Gaujoux S, et al. The 10 Hounsfield units unenhanced computed tomography attenuation threshold does not apply to cortisol secreting adrenocortical adenomas. *Eur J Endocrinol*. sept 2015;173(3):325-32.
27. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR, et al. Adrenal Masses: Characterization with Combined Unenhanced and Delayed Enhanced CT. *Radiology*. mars 2002;222(3):629-33.
28. Incidentalomes surrénaux Haissaguerre, M.; Tabarin, A.; *Endocrinologie - Nutrition*, 2020-01-01, Volume 31, Issue 1, 1-11. In.
29. Korobkin M, Lombardi TJ, Aisen AM, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, et al. Characterization of adrenal masses with chemical shift and gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. nov 1995;197(2):411-8.
30. Mayo-Smith WW, Lee MJ, McNicholas MM, Hahn PF, Boland GW, Saini S. Characterization of adrenal masses (< 5 cm) by use of chemical shift MR imaging: observer performance versus quantitative measures. *Am J Roentgenol*. juill 1995;165(1):91-5.

31. Haider MA, Ghai S, Jhaveri K, Lockwood G. Chemical Shift MR Imaging of Hyperattenuating (>10 HU) Adrenal Masses: Does It Still Have a Role? *Radiology*. juin 2004;231(3):711-6.
32. Leroy-Willig A, Bittoun J, Luton J, Louvel A, Lefevre J, Bonnin A, et al. In vivo MR spectroscopic imaging of the adrenal glands: distinction between adenomas and carcinomas larger than 15 mm based on lipid content. *Am J Roentgenol*. oct 1989;153(4):771-3.
33. Faria JF, Goldman SM, Szejnfeld J, Melo H, Kater C, Kenney P, et al. Adrenal Masses: Characterization with in Vivo Proton MR Spectroscopy—Initial Experience. *Radiology*. déc 2007;245(3):788-97.
34. Kim S, Salibi N, Hardie AD, Xu J, Lim RP, Lee VS, et al. Characterization of Adrenal Pheochromocytoma Using Respiratory-Triggered Proton MR Spectroscopy: Initial Experience. *Am J Roentgenol*. févr 2009;192(2):450-4.
35. Groussin L, Bonardel G, Silvéra S, Tissier F, Coste J, Abiven G, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for the Diagnosis of Adrenocortical Tumors: A Prospective Study in 77 Operated Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 mai 2009;94(5):1713-22.
36. Guo Y-W, Hwu C-M, Won JG-S, Chu C-H, Lin L-Y. A case of adrenal Cushing's syndrome with bilateral adrenal masses. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep [Internet]*. 1 mai 2016 [cité 10 août 2021];2016. Disponible sur: <https://edm.bioscientifica.com/view/journals/edm/2016/1/EDM15-0118.xml>
37. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *The Lancet*. août 2015;386(9996):913-27.
38. Clayton RN, Jones PW, Reulen RC, Stewart PM, Hassan-Smith ZK, Ntali G, et al. Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. juill 2016;4(7):569-76.
39. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BMK, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol*. juill 2016;4(7):611-29.
40. Galm BP, Qiao N, Klibanski A, Biller BMK, Tritos NA. Accuracy of Laboratory Tests for the Diagnosis of Cushing Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 juin 2020;105(6):2081-94.
41. Consensus sur le diagnostic du Syndrome de Cushing, présenté au congrès de la SFE d'octobre 2020, publication à venir.
42. Sapin R. Interférences dans les immunodosages : mécanismes et conséquences en endocrinologie. *Ann Endocrinol*. nov 2008;69(5):415-25.
43. Ceccato F, Barbot M, Zilio M, Frigo AC, Albiger N, Camozzi V, et al. Screening Tests for Cushing's Syndrome: Urinary Free Cortisol Role Measured by LC-MS/MS. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2015;100(10):3856-61.
44. Lindsay JR, Nieman LK. Differential Diagnosis and Imaging in Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. juin 2005;34(2):403-21.

45. Tabarin A, Valli N, Chanson P, Bachelot Y, Rohmer V, Bex-Bachellerie V, et al. Usefulness of Somatostatin Receptor Scintigraphy in Patients with Occult Ectopic Adrenocorticotropin Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 1999;84(4):1193-202.
46. Hall WA. Pituitary Magnetic Resonance Imaging in Normal Human Volunteers: Occult Adenomas in the General Population. *Ann Intern Med.* 15 mai 1994;120(10):817.
47. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's Syndrome Due to Ectopic Corticotropin Secretion: Twenty Years' Experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2005;90(8):4955-62.
48. Stratakis CA, Carney JA, Lin JP, Papanicolaou DA, Karl M, Kastner DL, et al. Carney complex, a familial multiple neoplasia and lentiginosis syndrome. Analysis of 11 kindreds and linkage to the short arm of chromosome 2. *J Clin Invest.* 1 févr 1996;97(3):699-705.
49. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and Molecular Features of the Carney Complex: Diagnostic Criteria and Recommendations for Patient Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 sept 2001;86(9):4041-6.
50. Stratakis CA, Sarlis N, Kirschner LS, Carney JA, Doppman JL, Nieman LK, et al. Paradoxical Response to Dexamethasone in the Diagnosis of Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease. *Ann Intern Med.* 19 oct 1999;131(8):585.
51. Chabre O. The difficulties of pseudo-Cushing's syndrome (or "non-neoplastic hypercortisolism"). *Ann Endocrinol.* juin 2018;79(3):138-45.
52. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, Saeger W, Allolio B, Winkelmann W. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal « incidentalomas »: comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 1992;75(3):826-32.
53. Chiodini I. Diagnosis and Treatment of Subclinical Hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mai 2011;96(5):1223-36.
54. Di Dalmazi G, Pasquali R, Beuschlein F, Reincke M. Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease? *Eur J Endocrinol.* oct 2015;173(4):M61-71.
55. Bouys L, Chiodini I, Arlt W, Reincke M, Bertherat J. Update on primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia (PBMAH). *Endocrine.* mars 2021;71(3):595-603.
56. Louiset E, Duparc C, Young J, Renouf S, Tetsi Nomigni M, Boutelet I, et al. Intraadrenal Corticotropin in Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med.* 28 nov 2013;369(22):2115-25.
57. Assié G, Libé R, Espiard S, Rizk-Rabin M, Guimier A, Luscap W, et al. *ARMC5* Mutations in Macronodular Adrenal Hyperplasia with Cushing's Syndrome. *N Engl J Med.* 28 nov 2013;369(22):2105-14.
58. Espiard S, Drougat L, Libé R, Assié G, Perlemoine K, Guignat L, et al. *ARMC5* Mutations in a Large Cohort of Primary Macronodular Adrenal Hyperplasia: Clinical and Functional Consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2015;100(6):E926-35.
59. Elbelt U, Trovato A, Kloth M, Gentz E, Finke R, Spranger J, et al. Molecular and Clinical Evidence for an *ARMC5* Tumor Syndrome: Concurrent Inactivating Germline and Somatic Mutations Are Associated With Both Primary Macronodular Adrenal Hyperplasia and Meningioma. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2015;100(1):E119-28.

60. Jojima T, Kogai T, Iijima T, Kato K, Sagara M, Kezuka A, et al. Genetic alteration of ARMC5 in a patient diagnosed with meningioma and primary macronodular adrenal hyperplasia: a case report. *Eur J Endocrinol.* déc 2020;183(6):K7-12.
61. Lacroix A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* avr 2009;23(2):245-59.
62. Lacroix A, Bolté E, Tremblay J, Dupré J, Poitras P, Fournier H, et al. Gastric Inhibitory Polypeptide–Dependent Cortisol Hypersecretion — A New Cause of Cushing’s Syndrome. *N Engl J Med.* oct 1992;327(14):974-80.
63. Lefebvre H, Thomas M, Duparc C, Bertherat J, Louiset E. Role of ACTH in the Interactive/Paracrine Regulation of Adrenal Steroid Secretion in Physiological and Pathophysiological Conditions. *Front Endocrinol [Internet].* 20 juill 2016 [cité 11 juin 2021];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fendo.2016.00098/abstract>
64. Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, Niccoli P, Cardot-Bauters C, Rohmer V, et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d’étude des Tumeurs Endocrines database. *Eur J Endocrinol.* févr 2012;166(2):269-79.
65. Berthon A, Martinez A, Bertherat J, Val P. Wnt/ β -catenin signalling in adrenal physiology and tumour development. *Mol Cell Endocrinol.* mars 2012;351(1):87-95.
66. Shiroky JS, Lerner-Ellis JP, Govindarajan A, Urbach DR, Devon KM. Characteristics of Adrenal Masses in Familial Adenomatous Polyposis. *Dis Colon Rectum.* juin 2018;61(6):679-85.
67. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al. Adrenal Nodular Hyperplasia in Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer. *J Urol.* févr 2013;189(2):430-5.
68. Brown RJ, Kelly MH, Collins MT. Cushing Syndrome in the McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 avr 2010;95(4):1508-15.
69. Fragoso MCBV, Domenice S, Latronico AC, Martin RM, Pereira MAA, Zerbini MCN, et al. Cushing’s Syndrome Secondary to Adrenocorticotropin-Independent Macronodular Adrenocortical Hyperplasia due to Activating Mutations of *GNAS1* Gene. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2003;88(5):2147-51.
70. Stratakis CA. Cushing Syndrome Caused by Adrenocortical Tumors and Hyperplasias (Corticotropin- Independent Cushing Syndrome). In: Flück CE, Miller WL, éditeurs. *Endocrine Development [Internet].* Basel: KARGER; 2008 [cité 14 août 2021]. p. 117-32. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/134829>
71. Berthon A, Bertherat J. Update of Genetic and Molecular Causes of Adrenocortical Hyperplasias Causing Cushing Syndrome. *Horm Metab Res.* août 2020;52(08):598-606.
72. Sasano H, Suzuki T, Nagura H. ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia: immunohistochemical and in situ hybridization studies of steroidogenic enzymes. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* févr 1994;7(2):215-9.
73. Rego T, Fonseca F, Espiard S, Perlemonne K, Bertherat J, Agapito A. ARMC5 mutation in a Portuguese family with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia (PBMAH).

Endocrinol Diabetes Metab Case Rep [Internet]. 27 mars 2017 [cité 22 août 2021];2017. Disponible sur: <https://edm.bioscientifica.com/view/journals/edm/2017/1/EDM16-0135.xml>

74. Mete O, Duan K. The Many Faces of Primary Aldosteronism and Cushing Syndrome: A Reflection of Adrenocortical Tumor Heterogeneity. *Front Med*. 12 mars 2018;5:54.
75. N'Diaye N, Hamet P, Tremblay J, Boutin J-M, Gaboury L, Lacroix A. Asynchronous Development of Bilateral Nodular Adrenal Hyperplasia in Gastric Inhibitory Polypeptide-Dependent Cushing's Syndrome¹. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 août 1999;84(8):2616-22.
76. Debillon E, Velayoudom-Cephise F, Salenave S, Caron P, Chaffanjon P, Wagner T, et al. Unilateral Adrenalectomy as a First-Line Treatment of Cushing's Syndrome in Patients With Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 déc 2015;100(12):4417-24.
77. Alencar GA, Fragoso MCBV, Yamaga LYI, Lerario AM, Mendonca BB. ¹⁸F-FDG-PET/CT Imaging of ACTH-Independent Macronodular Adrenocortical Hyperplasia (AIMAH) Demonstrating Increased ¹⁸F-FDG Uptake. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2011;96(11):3300-1.
78. Bourdeau I, El Ghorayeb N, Gagnon N, Lacroix A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Differential diagnosis, investigation and therapy of bilateral adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. août 2018;179(2):R57-67.
79. Falhammar H, Torpy DJ. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency Presenting as Adrenal Incidentaloma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Pract*. juin 2016;22(6):736-52.
80. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril*. nov 1999;72(5):915-25.
81. Libé R, Coste J, Guignat L, Tissier F, Lefebvre H, Barrande G, et al. Aberrant cortisol regulations in bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a frequent finding in a prospective study of 32 patients with overt or subclinical Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. juill 2010;163(1):129-38.
82. Riancho J. Étude de la 17 hydroxyprogestérone circulante chez les patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales. :113.
83. Vitellius G, Lombes M. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: Glucocorticoid resistance syndrome. *Eur J Endocrinol*. févr 2020;182(2):R15-27.
84. Vitellius G, Trabado S, Hoeffel C, Bouligand J, Bennet A, Castinetti F, et al. Significant prevalence of NR3C1 mutations in incidentally discovered bilateral adrenal hyperplasia: results of the French MUTA-GR Study. *Eur J Endocrinol*. avr 2018;178(4):411-23.
85. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. mai 2007;66(5):607-18.
86. Burnichon N, Cascón A, Schiavi F, Morales NP, Comino-Méndez I, Abermil N, et al. MAX Mutations Cause Hereditary and Sporadic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Clin Cancer Res*. 15 mai 2012;18(10):2828-37.

87. Moramarco J, El Ghorayeb N, Dumas N, Nolet S, Boulanger L, Burnichon N, et al. Pheochromocytomas are diagnosed incidentally and at older age in neurofibromatosis type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)*. mars 2017;86(3):332-9.
88. Malayeri AA, Zaheer A, Fishman EK, Macura KJ. Adrenal Masses: Contemporary Imaging Characterization. *J Comput Assist Tomogr*. 2013;37(4):528-42.
89. Canu L, Van Hemert JAW, Kerstens MN, Hartman RP, Khanna A, Kraljevic I, et al. CT Characteristics of Pheochromocytoma: Relevance for the Evaluation of Adrenal Incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 févr 2019;104(2):312-8.
90. Timmers HJLM, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Havekes B, et al. Comparison of 18F-Fluoro-L-DOPA, 18F-Fluoro-Deoxyglucose, and 18F-Fluorodopamine PET and 123I-MIBG Scintigraphy in the Localization of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 déc 2009;94(12):4757-67.
91. Kasperlik-Załuska AA, Rosłonowska E, Słowińska-Srzednicka J, Migdalska B, Jeske W, Makowska A, et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. janv 1997;46(1):29-37.
92. Nikoleishvili D, Koberidze G, Kutateladze M, Zumbadze G, Mariamidze A. BILATERAL ADRENOCORTICAL CARCINOMA: CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE. *Georgian Med News*. janv 2018;(274):19-24.
93. Laurent C, Casasnovas O, Martin L, Chauchet A, Ghesquieres H, Aussedat G, et al. Adrenal lymphoma: presentation, management and prognosis. *QJM*. 18 oct 2016;hcw174.
94. Zattoni D, Balzarotti R, Rosso R. The management of bilateral myelolipoma: Case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*. 2015;12:31-6.
95. Robinson LJ, Lu M, Elsayed S, Joy TR. Bilateral adrenal histoplasmosis manifesting as primary adrenal insufficiency. *Can Med Assoc J*. 4 nov 2019;191(44):E1217-21.
96. Albiger NM, Regazzo D, Iacobone M, Scaroni C. Different therapeutic options in patients with Cushing's syndrome due to bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Minerva Endocrinol [Internet]*. mai 2019 [cité 20 août 2021];44(2). Disponible sur: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R07Y2019N02A0205>
97. Johannsson G, Ragnarsson O. Cardiovascular and metabolic impact of glucocorticoid replacement therapy. *Front Horm Res*. 2014;43:33-44.
98. Sheikh-Ahmad M, Dickstein G, Matter I, Shechner C, Bejar J, Reut M, et al. Unilateral Adrenalectomy for Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia: Analysis of 71 Cases. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. déc 2020;128(12):827-34.
99. Iacobone M, Albiger N, Scaroni C, Mantero F, Fassina A, Viel G, et al. The Role of Unilateral Adrenalectomy in ACTH-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia (AIMAH). *World J Surg*. mai 2008;32(5):882-9.
100. Yoshiaki Tanno F, Srougi V, Almeida MQ, Ide Yamauchi F, Morbeck Almeida Coelho F, Nishi MY, et al. A New Insight into the Surgical Treatment of Primary Macronodular Adrenal Hyperplasia. *J Endocr Soc*. 1 août 2020;4(8):bvaa083.

101. Papakokkinou E, Jakobsson H, Sakinis A, Muth A, Wängberg B, Ehn O, et al. Adrenal venous sampling in patients with ACTH-independent hypercortisolism. *Endocrine*. nov 2019;66(2):338-48.
102. Acharya R, Dhir M, Bandi R, Yip L, Challinor S. Outcomes of Adrenal Venous Sampling in Patients with Bilateral Adrenal Masses and ACTH-Independent Cushing's Syndrome. *World J Surg*. févr 2019;43(2):527-33.
103. Cohan P, East HE, Galati S-J, Mercado JU, Lim PJ, Lamerson M, et al. Mifepristone Treatment in Four Cases of Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia (BMAH). *J Clin Endocrinol Metab*. 1 déc 2019;104(12):6279-90.
104. Ronchi CL. cAMP/protein kinase A signalling pathway and adrenocortical adenomas. *Curr Opin Endocr Metab Res*. oct 2019;8:15-21.
105. Skalhogg B S. Specificity in the cAMP/PKA signaling pathway. differential expression, regulation, and subcellular localization of subunits of PKA. *Front Biosci*. 2000;5(1):d678.
106. Ruggiero C, Lalli E. Impact of ACTH Signaling on Transcriptional Regulation of Steroidogenic Genes. *Front Endocrinol [Internet]*. 29 mars 2016 [cité 21 août 2021];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fendo.2016.00024/abstract>
107. Lania AG, Mantovani G, Spada A. Mechanisms of Disease: mutations of G proteins and G-protein-coupled receptors in endocrine diseases. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. déc 2006;2(12):681-93.
108. Lacroix A, Bourdeau I, Lampron A, Mazzuco TL, Tremblay J, Hamet P. Aberrant G-protein coupled receptor expression in relation to adrenocortical overfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. juill 2010;73(1):1-15.
109. Schorr I, Ney RL. Abnormal hormone responses of an adrenocortical cancer adenylyl cyclase. *J Clin Invest*. 1 juin 1971;50(6):1295-300.
110. Hamet P, Larochelle P, Franks DJ, Cartier P, Bolte E. Cushing syndrome with food-dependent periodic hormonogenesis. *Clin Investig Med Med Clin Exp*. nov 1987;10(6):530-3.
111. Reznik Y, Allali-Zerah V, Chayvialle JA, Leroyer R, Leymarie P, Travert G, et al. Food-Dependent Cushing's Syndrome Mediated by Aberrant Adrenal Sensitivity to Gastric Inhibitory Polypeptide. *N Engl J Med*. oct 1992;327(14):981-6.
112. Lacroix A, Tremblay J, Touyz RM, Deng LY, Lariviere R, Cusson JR, et al. Abnormal Adrenal and Vascular Responses to Vasopressin Mediated by a V₁-Vasopressin Receptor in a Patient with Adrenocorticotropin-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia, Cushing's Syndrome, and Orthostatic Hypotension¹. *J Clin Endocrinol Metab*. août 1997;82(8):2414-22.
113. Lacroix A, Mircescu H, Harriet P. Clinical Evaluation of the Presence of Abnormal Hormone Receptors in Adrenal Cushing's Syndrome: The Endocrinologist. *janv 1999;9(1):9-15*.
114. Cartier D, Lihrmann I, Parmentier F, Bastard C, Bertherat J, Caron P, et al. Overexpression of Serotonin₄ Receptors in Cisapride-Responsive Adrenocorticotropin-Independent Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia Causing Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 janv 2003;88(1):248-54.

115. Louiset E, Duparc C, Groussin L, Gobet F, Desaillood R, Barrande G, et al. Abnormal Sensitivity to Glucagon and Related Peptides in Primary Adrenal Cushing's Syndrome. *Horm Metab Res.* 23 juill 2014;46(12):876-82.
116. Louiset E, Contesse V, Groussin L, Cartier D, Duparc C, Barrande G, et al. Expression of Serotonin α_7 Receptor and Coupling of Ectopic Receptors to Protein Kinase A and Ionic Currents in Adrenocorticotropin-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia Causing Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2006;91(11):4578-86.
117. Lacroix A, Tremblay J, Rousseau G, Bouvier M, Hamet P. Propranolol Therapy for Ectopic β -Adrenergic Receptors in Adrenal Cushing's Syndrome. *N Engl J Med.* 13 nov 1997;337(20):1429-34.
118. Bertherat J, Contesse V, Louiset E, Barrande G, Duparc C, Groussin L, et al. In Vivo and in Vitro Screening for Illegitimate Receptors in Adrenocorticotropin-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia Causing Cushing's Syndrome: Identification of Two Cases of Gonadotropin/Gastric Inhibitory Polypeptide-Dependent Hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 2005;90(3):1302-10.
119. Louiset E, Contesse V, Groussin L, Cartier D, Duparc C, Perraudin V, et al. Expression of vasopressin receptors in ACTH-independent macronodular bilateral adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome: molecular, immunohistochemical and pharmacological correlates. *J Endocrinol.* 10 oct 2007;196(1):1-9.
120. Nakamura Y, Son Y, Kohno Y, Shimono D, Kuwamura N, Koshiyama H, et al. Case of Adrenocorticotrophic Hormone-Independent. *Endocrine.* 2001;15(1):057-62.
121. Ghorayeb NE, Bourdeau I, Lacroix A. Multiple aberrant hormone receptors in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* oct 2015;173(4):M45-60.
122. Lacroix A, Baldacchino V, Bourdeau I, Hamet P, Tremblay J. Cushing's syndrome variants secondary to aberrant hormone receptors. *Trends Endocrinol Metab.* oct 2004;15(8):375-82.
123. Lacroix A, Hamet P, Boutin J-M. Leuprolide Acetate Therapy in Luteinizing Hormone-Dependent Cushing's Syndrome. *N Engl J Med.* 18 nov 1999;341(21):1577-81.
124. Preumont V, Mermejo LM, Damoiseaux P, Lacroix A, Maiter D. Transient Efficacy of Octreotide and Pasireotide (SOM230) Treatment in GIP-dependent Cushing's Syndrome. *Horm Metab Res.* avr 2011;43(04):287-91.
125. Lefebvre H, Duparc C, Chartrel N, Jegou S, Pellerin A, Laquerriere A, et al. Intraadrenal Adrenocorticotropin Production in a Case of Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia Causing Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2003;88(7):3035-42.
126. Gagliardi L, Schreiber AW, Hahn CN, Feng J, Cranston T, Boon H, et al. *ARMC5* Mutations Are Common in Familial Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 sept 2014;99(9):E1784-92.
127. Bourdeau I, Oble S, Magne F, Lévesque I, Cáceres-Gorriti KY, Nolet S, et al. *ARMC5* mutations in a large French-Canadian family with cortisol-secreting β -adrenergic/vasopressin responsive bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* janv 2016;174(1):85-96.

128. Espiard PS. Génétique de l'hyperplasie macronodulaire des surrénales : identification et caractérisation du gène ARMC5. 2016;194.
129. Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR, Scherbaum WA, Vinson GP. Intraadrenal Interactions in the Regulation of Adrenocortical Steroidogenesis. *Endocr Rev.* 1 avr 1998;19(2):101-43.
130. Perraudin V, Delarue C, Lefebvre H, Contesse V, Kuhn JM, Vaudry H. Vasopressin stimulates cortisol secretion from human adrenocortical tissue through activation of V1 receptors. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 1993;76(6):1522-8.
131. Lefebvre H, Duparc C, Prévost G, Bertherat J, Louiset E. Cell-to-cell communication in bilateral macronodular adrenal hyperplasia causing hypercortisolism. *Front Endocrinol.* 2015;6:34.
132. Nussdorfer GG. Paracrine control of adrenal cortical function by medullary chromaffin cells. *Pharmacol Rev.* déc 1996;48(4):495-530.
133. Suda T, Tomori N, Tozawa F, Demura H, Shizume K, Mouri T, et al. Immunoreactive Corticotropin and Corticotropin Releasing Factor in Human Hypothalamus, Adrenal, Lung Cancer, and Pheochromocytoma*. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 1984;58(5):919-24.
134. Mazzuco TL, Thomas M, Martinie M, Cherradi N, Sturm N, Feige J-J, et al. Cellular and molecular abnormalities of a macronodular adrenal hyperplasia causing beta-blocker-sensitive Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* déc 2007;51(9):1452-62.
135. Iwata M, Oki Y, Okazawa T, Ishizawa S, Taka C, Yamazaki K, et al. A Rare Case of Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH)-independent Macroadrenal Hyperplasia Showing Ectopic Production of ACTH. *Intern Med.* 2012;51(16):2181-7.
136. Assie G, Louiset E, Sturm N, René-Corail F, Groussin L, Bertherat J, et al. Systematic Analysis of G Protein-Coupled Receptor Gene Expression in Adrenocorticotropin-Independent Macronodular Adrenocortical Hyperplasia Identifies Novel Targets for Pharmacological Control of Adrenal Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2010;95(10):E253-62.
137. Suzuki S, Tatsuno I, Oohara E, Nakayama A, Komai E, Shiga A, et al. Germline Deletion of *Armc5* In Familial Primary Macronodular Adrenal Hyperplasia. *Endocr Pract.* oct 2015;21(10):1152-60.
138. Alencar GA, Lerario AM, Nishi MY, Mariani BM de P, Almeida MQ, Tremblay J, et al. *ARMC5* Mutations Are a Frequent Cause of Primary Macronodular Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 août 2014;99(8):E1501-9.
139. Assié G, Libé R, Espiard S, Rizk-Rabin M, Guimier A, Luscap W, et al. *ARMC5* Mutations in Macronodular Adrenal Hyperplasia with Cushing's Syndrome. *N Engl J Med.* 28 nov 2013;369(22):2105-14.
140. Albiger NM, Regazzo D, Rubin B, Ferrara AM, Rizzati S, Taschin E, et al. A multicenter experience on the prevalence of *ARMC5* mutations in patients with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia: from genetic characterization to clinical phenotype. *Endocrine.* mars 2017;55(3):959-68.
141. <http://www.uniprot.org/uniprot/Q96C12>.

142. Rubinfeld B, Souza B, Albert I, Muller O, Chamberlain S, Masiarz F, et al. Association of the APC gene product with beta-catenin. *Science*. 10 déc 1993;262(5140):1731-4.
143. Cavalcante IP, Nishi M, Zerbini MCN, Almeida MQ, Brondani VB, Botelho MLA de A, et al. The role of ARMC5 in human cell cultures from nodules of primary macronodular adrenocortical hyperplasia (PMAH). *Mol Cell Endocrinol*. janv 2018;460:36-46.
144. Berthon A, Faucz FR, Espiard S, Drougat L, Bertherat J, Stratakis CA. Age-dependent effects of Armc5 haploinsufficiency on adrenocortical function. *Hum Mol Genet*. 15 sept 2017;26(18):3495-507.
145. Cavalcante IP, Vaczlavik A, Drougat L, Lotfi CFP, Perlemoine K, Ribes C, et al. Cullin 3 targets the tumor suppressor gene ARMC5 for ubiquitination and degradation. *Endocr Relat Cancer*. avr 2020;27(4):221-30.
146. Kraemer FB, Shen W-J. Hormone-sensitive lipase: control of intracellular tri-(di-)acylglycerol and cholesteryl ester hydrolysis. *J Lipid Res*. oct 2002;43(10):1585-94.
147. Corrélation entre le génotype d'ARMC5 et le phénotype de l'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales, thèse pour l'exercice de Médecine, Lucas BOUYS, 2019.
148. Jung B, Nougaret S, Chanques G, Mercier G, Cisse M, Aufort S, et al. The Absence of Adrenal Gland Enlargement during Septic Shock Predicts Mortality. *Anesthesiology*. 1 août 2011;115(2):334-43.
149. Wurth R, Tirosh A, Kamilaris CDC, Camacho J, Faucz FR, Maria AG, et al. Volumetric Modeling of Adrenal Gland Size in Primary Bilateral Macronodular Adrenocortical Hyperplasia. *J Endocr Soc*. 1 janv 2021;5(1):bvaa162.
150. Pecori Giralardi F, Sacconi A, Cavagnini F, __. Assessment of ACTH assay variability: a multicenter study. *Eur J Endocrinol*. avr 2011;164(4):505-12.
151. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. janv 2009;45(2):228-47.
152. Hammarstedt L, Thilander-Klang A, Muth A, Wängberg B, Odén A, Hellström M. Adrenal lesions: variability in attenuation over time, between scanners, and between observers. *Acta Radiol*. sept 2013;54(7):817-26.
153. Pietilä I, Vainio SJ. Kidney Development: An Overview. *Nephron Exp Nephrol*. 19 mai 2014;126(2):40-4.
154. Bellamlah H, Bouimetarhan L, Amil T, En-nouali H, Chouaib N, Jidane S, et al. Tumeurs digestives rares: tumeur gastro-intestinale stromale (GIST): à propos d'un cas de localisation grêlique et revue de littérature. *Pan Afr Med J [Internet]*. 2017 [cité 20 sept 2021];27.Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/27/274/full/>

AUTEUR : Nom : HERMAN

Prénom : Pierre-Loup

Date de soutenance : le 08/10/2021

Titre de la thèse : Cinétique d'évolution morphologique et biologique dans l'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales : une étude préliminaire rétrospective multicentrique.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Endocrinologie

DES + spécialité : Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition

Mots-clés : Hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales, HBMS, PBMAH, Syndrome de Cushing

Contexte : L'hyperplasie macronodulaire des surrénales (HMBS) est une pathologie rare et probablement sous-estimée. Un bon nombre d'incidentalomes surrénaux bilatéraux pourraient correspondre à des HBMS. Les mutations d'*ARMC5* sont retrouvées dans environ 20% des cas, correspondant souvent aux formes plus sévères. En cas de mutation d'*ARMC5*, la production de cortisol est diminuée par cellule, suggérant que c'est « l'effet masse » lié à la perte d'apoptose qui conduirait à l'hypercortisolisme. L'évolution naturelle de la maladie est méconnue. Si on sait que l'HBMS évolue lentement, cette vitesse de progression n'a jamais été évaluée.

Objectifs du travail : Etudier la vitesse de progression morphologique des HBMS et l'évolution du bilan glucocorticoïde au cours du temps. Rechercher une corrélation entre les deux.

Méthode : Etude rétrospective multicentrique portant sur 38 patients présentant une HBMS, suivis dans 3 grands centres européens. La première visite du patient pour son HBMS était considérée comme T0. Les données cliniques, biologiques et radiologiques de T0 puis des suivis à 2ans \pm 1an de la visite initiale T2, 5 \pm 2ans (T5), 10 \pm 2,5ans(T10), 15 \pm 2,5ans(T15) et 20 \pm 2,5ans(T20) ont été collectées.

Résultats : La durée médiane de suivi était de 5,9 ans [2,7-8,5]. Seule l'ACTH était plus basse à la dernière visite des patients comparativement à T0 ($p=0.049$). Il existait une corrélation entre la somme du diamètre des nodules et le cortisol après freinage minute ($r=0.36$, $p<0.001$) ainsi que l'ACTH ($r= -0.37$, $p<0.001$) en prenant en compte toutes les visites. Le cortisol après freinage minute était aussi corrélé à la somme des plus grandes épaisseurs ($r=0,30$, $p<0.001$), grands axes ($r=0,23$, $p<0.001$) et des plus grandes aires ($r=0,38$, $p<0.001$) des surrénales. Seule la différence entre le cortisol après freinage minute à la 1^{ère} et dernière visite était significativement associée à la différence entre les diamètres des nodules après ajustement pour le délai entre les deux visites ($p<0.05$).

Conclusion : Il existe une corrélation positive entre la taille de l'hyperplasie et le niveau de l'hypercortisolisme. Il n'existe cependant que peu d'évolution significative dans le temps de l'hyperplasie ou de l'hypercortisolisme. Ainsi, il n'a pas été retrouvé de claire association entre l'évolution morphologique et l'évolution biologique. Un suivi à plus long terme et l'élargissement de la cohorte sont donc nécessaires pour étayer cette hypothèse.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHEM

Assesseurs : Monsieur le Professeur Olivier ERNST

Directeur de thèse : Madame le Docteur Stéphanie ESPIARD