

Mémoire de Maîtrise

UTILITE ET EFFICACITE DU CATHETERISME SELECTIF
DES VEINES SURRENALIENNES LORS D'UN
HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE, REVUE DES 5
DERNIERES ANNEES AU CHUV.

Etudiant

Maxime Berney

Tuteurs

Dr. Grégoire Wuerzner

Service de Néphrologie et Hypertension, CHUV

Prof. Michel Burnier

Service de Néphrologie et Hypertension, CHUV

Expert

Prof. A. Pechère

Responsable Unité d'Hypertension Artérielle, HUG

Lausanne, 2013-2014

Table des matières

1. Résumé	4
1.1 Contexte	4
1.2 Objectifs	4
1.3 Méthodes	4
1.4 Résultats	4
1.5 Conclusions	4
2. Introduction	5
2.1 Prise en charge clinique	5
2.1.1 Dépistage	5
2.1.2 Diagnostic de confirmation	6
2.1.3 Différencier les différentes formes d'HAP	6
3. Objectifs	9
4. Matériel et Méthode	9
4.1 Design de l'étude	9
4.2 Les patients	10
4.3 Le CT-Scanner	10
4.4 Technique de cathétérisme des veines surrenaliennes	10
4.5 Interprétation des dosages	12
5. Analyses statistiques	13
6. Résultats	14
6.1 Données démographiques	14
6.2 Données chirurgicales et anatomopathologiques	15
6.2.1 Concordance entre l'histo-pathologie et l'imagerie standard préopératoire	16
6.3 Le CT-Scan et l'IRM	18
6.4 Le cathétérisme des veines surrenaliennes	19
6.4.1 Taux de succès du CVS	20
6.4.2 Déterminants cliniques du taux de succès du CVS	20
6.4.3 Latéralisation	21
6.5 Concordance et discordance entre l'imagerie standard et le CVS	22
6.6 Conséquences en terme de traitement	24
6.6.1 Opération inutile ou du mauvais côté.....	24
6.6.2 Exclusion inappropriée d'un candidat à la chirurgie.....	24

7. Discussion.....	24
7.1 Le taux de succès.....	24
7.2 Discordances	27
7.3 Limites de l'étude.....	28
8. Conclusion	30
9. Références bibliographiques.....	30

1. Résumé

1.1 Contexte

L'hyperaldostéronisme primaire (HAP) est actuellement considéré comme la première cause d'hypertension artérielle secondaire. Son diagnostic est capital car il permet d'identifier des patients avec une cause potentiellement réversible d'hypertension. Cependant, le diagnostic et l'attitude thérapeutique (traitement médical vs. chirurgical) ne sont pas toujours évidents. Le cathétérisme sélectif des veines surrénaliennes (CVS) permet la détermination d'une latéralisation de la sécrétion d'aldostérone avec moins de risques de faux négatifs et de faux positifs que l'imagerie par scanner ou par IRM. Contrairement à d'autres pays européens, asiatiques ou américains, il n'existe pour le moment aucune donnée publiée sur le cathétérisme des veines surrénaliennes en Suisse.

1.2 Objectifs

Déterminer le taux de succès du CVS ainsi que ses déterminants cliniques au cours des 5 dernières années au CHUV, ainsi que démontrer l'utilité d'un cathétérisme des veines surrénaliennes lorsqu'une surrénalectomie est envisagée dans le cadre d'un hyperaldostéronisme primaire

1.3 Méthodes

Cette étude est rétrospective et monocentrique. La récolte de données s'est faite à partir de dossiers de 68 patients atteints d'hypertension artérielle (HTA) secondaire sur HAP biochimiquement confirmé et ayant eu un CVS au cours des 5 dernières années.

1.4 Résultats

Au CHUV, le taux de succès du CVS (cathétérisme bilatéral des veines surrénaliennes) s'élève à 60% (41/68). Dans 53% des cas, il y a discordance entre les résultats de l'imagerie standard et ceux du CVS. Une attitude thérapeutique basée sur l'imagerie standard aurait entraîné des traitements inappropriés : 43% des patients auraient subi une chirurgie inadéquate, et 10% n'auraient pas été candidats à une sanction chirurgicale alors qu'elle aurait été indiquée sur la base du CVS.

1.5 Conclusions

Le CVS doit être considéré comme l'étalon-or dans la prise en charge diagnostique de l'HAP lorsqu'une intervention chirurgicale est possible. En se basant uniquement sur l'imagerie, il en résulterait un taux élevé de traitement inapproprié. Aux vues des difficultés techniques associées à cet examen, de nouvelles procédures doivent être mises en place pour mener à une amélioration de son taux de succès et à l'interprétation des résultats.

Mots-clés : Hypertension secondaire, hyperaldostéronisme primaire, cathétérisme des veines surrénaliennes.

2. Introduction

L'hyperaldostéronisme primaire (HAP) est considéré de nos jours comme la première cause d'hypertension artérielle secondaire. Pendant des années, l'HAP a toujours été considéré comme une pathologie rare, responsable d'un très faible pourcentage (1-2%) des hypertensions dans la population. Depuis les années 1990 et l'évolution des techniques diagnostiques, nous observons une renaissance de l'HAP et une prise de conscience de sa réelle prévalence. Aussi, les indications de dépistage ayant été étendues à certains cas de patients hypertendus ne présentant pas nécessairement d'hypokaliémie (jusqu'à 20% des cas de HAP⁽¹⁾, la population cible a considérablement augmenté. En effet, selon différentes études⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾, la prévalence de l'HAP serait nettement supérieure à ce qui est perçu par la plupart des médecins et représenterait 5-15% des causes d'hypertension.

Il existe plusieurs sous-types d'HAP (adénome unilatéral, adénomes bilatéraux, hyperplasie uni- ou bilatérale et très rarement le carcinome surrénalien) qui ont tous en commun une sécrétion excessive d'aldostérone ayant pour effet une sur-stimulation du récepteur aux minéralocorticoïdes. En plus des effets sur le rein (rétention hydro-sodée, hypertension artérielle résistante, hypokaliémie et alcalose) s'ajoute de nombreux effets nocifs systémiques et métaboliques encore mal définis⁽⁷⁾. Ces taux élevés d'aldostérone ont pour conséquence la stimulation de différents récepteurs aux minéralocorticoïdes présents dans de nombreux organes et d'y engendrer diverses pathologies. Les effets nocifs recensés par Galati & al. sont d'ordres neuropsychiatriques, pulmonaires, osseux, vasculaires, métaboliques et cardiovasculaires.

Parmi les sous-types de HAP, deux formes sont de loin les plus fréquemment rencontrées en clinique :

- La forme classique la plus prévalente (environ 65-70% des HAP) a été décrite la première fois par Jérôme Conn en 1954 comme un syndrome associant une HTA, une alcalose, une hypokaliémie, associée à une tumeur bénigne du cortex surrénalien (adénome de Conn) et une sécrétion trop importante d'aldostérone.
- La seconde forme la plus prévalente (environ 30% des HAP) est l'hyperplasie bilatérale des glandes surrénales.

2.1 Prise en charge clinique

De nombreux syndromes cliniques doivent pousser le praticien à suspecter un HAP et le mener à suivre une série d'étapes de dépistage et de diagnostic.

2.1.1 Dépistage

Le dépistage de l'HAP devrait être envisagé chez tout patient présentant un haut risque de HAP, exprimé par les critères suivants⁽⁸⁾: hypertension résistante ou >160 mmHg de systolique ou > 100 mmHg de diastolique, hypertension précoce et/ou AVC avant 50 ans, AVC précoce chez un parent du

premier degré, présence d'une masse surrénalienne (incidentalome), hypokaliémie inexpliquée, présence d'une lésion d'organe cible (hypertrophie ventriculaire gauche, dysfonction diastolique, bloc atrio-ventriculaire, athérosclérose carotidienne, microalbuminurie) surtout si elle est disproportionnée par rapport à la sévérité de l'hypertension.

L'HAP est aujourd'hui dépisté cliniquement à l'aide de dosages sanguins périphériques des taux d'aldostérone (pg/ml) et de l'Activité de la Rénine Plasmatique (ARP; ng/ml.h). Les résultats en faveur d'un HAP sont: une valeur d'aldostérone plasmatique augmentée, associée à une ARP diminuée et une aldostéronurie élevée ($>10 \mu\text{g}/24\text{h}$). Afin de limiter les effets de l'âge sur l'ARP et l'aldostérone, le rapport « aldostéron-to-renin-ratio » ou « ARR » est fréquemment utilisé et considéré comme le meilleur moyen de dépistage de l'HAP⁽³⁾. Différentes valeurs seuil de ARR sont utilisées à travers le monde et dans les différents centres de référence. Selon MH. Weinberger et al., un ARR $> 15 \text{ pg/ml par ng/ (ml.h)}$ a une sensibilité de 99.8% et une spécificité de 98%, alors qu'un ARR > 30 correspond à une sensibilité de 96% et une spécificité de 100%. Au Service de Néphrologie et d'Hypertension du CHUV, un ARR $> \text{ou} = 400 \text{ pg/ml}$ est actuellement considéré comme valeur de référence pour le dépistage du HAP. Les sociétés savantes recommandent l'établissement de valeurs standards pour les laboratoires.

Il faut encore ajouter que la majorité des traitements anti-hypertenseurs influencent les taux d'hormones dosées. Ainsi, les thérapies doivent être arrêtées ou remplacées avant les dosages, dans des délais qui varient en fonction de la molécule utilisée. La majorité des traitements doivent être arrêtés dans un délai de deux semaines précédant les dosages périphériques. La spironolactone (antagoniste du récepteur aux minéralocorticoïdes) reste une exception et requiert un arrêt d'au minimum six semaines avant la prise de sang. Pour maintenir un contrôle de la tension artérielle lors de ces délais, des médicaments de relais (bloqueurs alpha-adrénergiques ou antagonistes calciques non dihydropyridiques), qui n'interfèrent pas avec le système hormonal, peuvent être proposés.

2.1.2 Diagnostic de confirmation

Par la suite, si le dépistage et la clinique sont compatibles avec un HAP, certains centres proposent alors d'effectuer des tests de confirmations (tests aux IEC, aux Sartans, test de surcharge orale en sel etc.) afin de confirmer l'inhibition du système rénine-angiotensine par rétroaction négative des taux élevés d'aldostérone. Au CHUV, ces différents tests ne sont pas effectués, mais des dosages périphériques et un ARR sont effectués une seconde fois pour confirmer ou infirmer le diagnostic de HAP en cas de doute.

2.1.3 Différencier les différentes formes d'HAP

La dernière étape de la prise en charge de l'HAP est autant pronostique que diagnostique. Elle est certainement l'étape la plus importante dans la prise en charge de l'HAP, car d'elle va dépendre le choix du traitement adéquat. Elle consiste à préciser à l'aide de l'imagerie (CT-Scan ou IRM) et de la

radiologie interventionnelle (cathétérisme sélectif des veines surrenaliennes) le sous-type d'HAP dont souffre le patient.

Il faut rappeler que l'adénome et l'hyperplasie des glandes surrenales, les deux formes les plus prévalentes d'HAP, se présentent cliniquement de façon plus ou moins similaires mais ne sont cependant pas traitées de la même façon :

L'adénome, s'il peut être confirmé sécrétant et unilatéral, peut en effet être réséqué par surrenalectomie laparoscopique chez un patient éligible à la chirurgie. Cette sanction chirurgicale peut espérer un rétablissement des taux d'aldostérone dans >90% des cas, un retour dans les normes de la tension artérielle dans environ 50% des cas, d'une réduction de la thérapie anti-hypertensive dans plus de 80% des cas⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾. Aussi, 30% des patients ayant été traités par surrenalectomie bénéficient d'un arrêt complet des traitements anti-hypertenseurs⁽⁸⁾ tout en conservant des valeurs de pression artérielle dans les normes.

L'hyperplasie bilatérale, elle, ne peut être candidate à une sanction chirurgicale et impliquera la poursuite ou la mise en place d'une polythérapie anti-hypertensive à vie contenant au minimum des traitements antagonistes du récepteur aux minéralocorticoïdes pour espérer maintenir la tension artérielle dans les normes.

La différenciation entre l'adénome unilatéral et l'hyperplasie est donc l'étape cruciale dans la prise en charge d'un patient atteint d'HAP. Pour y parvenir, il existe plusieurs procédures diagnostiques. Certaines techniques anciennes n'étant plus du tout pratiquées, nous retiendrons trois examens actuellement effectués dans divers centres. Le Scanner (CT-Scan), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et le cathétérisme veineux des veines surrenaliennes (CVS).

Le CVS a été adopté à la fin des années 1960 pour différencier les deux formes principales d'HAP. Cette technique consiste à prélever des échantillons de sang directement à la sortie des veines surrenaliennes et de la veine cave afin de mesurer les taux d'hormones et ainsi de déterminer s'il existe ou non une latéralisation de la sécrétion. Il a ensuite été supplanté par l'arrivée du CT-Scan une décennie plus tard, puis de l'IRM. Ces deux examens, moins invasifs et plus rapidement réalisés, sont dès lors devenus la référence en terme d'imagerie des glandes surrenaliennes. Cependant, très vite, un taux élevé de discordances ont été remarquées entre les résultats de l'imagerie standard (CT-Scan et IRM) d'une part, et les résultats de l'imagerie interventionnelle (CVS) d'autre part.

En effet, l'imagerie standard n'étant pas d'une extrême sensibilité et spécificité, elle n'est pas toujours capable de détecter précisément une latéralisation de la sécrétion d'aldostérone. Ces examens d'imagerie standard ont été pourvoyeurs de nombreuses erreurs diagnostiques avec un impact important sur le choix du traitement si l'utilisation de CVS pour compléter la prise en charge n'est pas réalisée. Les erreurs dues à l'IRM et le CT-Scanner sont dues aux nombreux faux-positifs (c'est-à-dire

qu'ils peuvent détecter des adénomes ou des masses qui ne sont en réalité pas sécrétantes, appelées incidentalomes), mais également aux faux-négatifs⁽¹¹⁾ (ces examens pouvant aussi manquer de petits adénomes ou légères hyperplasies sécrétantes). Il faut noter que le taux de faux-positifs dans l'imagerie des glandes surrénaliennes est considérable : des incidentalomes surrénaliens sont retrouvés dans 1-4% des examens d'imagerie de l'abdomen⁽¹²⁾⁽¹³⁾.

Les conséquences de ces erreurs sont majeures car elles peuvent mener à un choix erroné de traitement :

Par exemple, dans certains cas, l'imagerie peut montrer une masse latéralisée sur une glande à gauche et pourtant le CVS démontrera que la sécrétion est latéralisée à droite (par exemple par une hyperplasie ou un petit adénome non visible à l'imagerie), dans quel cas une sanction chirurgicale à gauche serait totalement inappropriée et devrait laisser la place à un traitement médicamenteux basé sur des antagonistes du récepteur aux minéralocorticoïdes.

Selon cette même logique, il arrive qu'aucune masse ou nodule ne soit observé à l'imagerie ou encore qu'un léger épaissement bilatéral suggère une hyperplasie bilatérale alors que le CVS démontre une latéralisation claire de la sécrétion d'aldostérone. Dans ce cas, une indication à la chirurgie est le traitement de choix, cependant, elle n'aurait pas pu être posée en se basant uniquement sur les examens d'imagerie standard.

Selon plusieurs études⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾ le taux de discordance et donc de risque de traitement inapproprié si le CVS n'est pas réalisé est élevé et varie entre 20-40%. Certaines études révélant des chiffres allant même au-delà de 50%⁽¹⁴⁾.

Avec la prise de conscience de ce risque, l'utilisation du CVS a subi un regain d'intérêt dans la plupart des centres de compétence. Plusieurs études ont cherché à prouver la supériorité du CVS en comparaison à l'imagerie standard. La sensibilité et la spécificité du CVS ont été décrites par des valeurs de >92% et >95% respectivement⁽¹⁶⁾⁽¹⁵⁾. La sensibilité et spécificité du CT-Scan n'étant que de 50% et 60% respectivement.

Il faut néanmoins noter que les capacités de détection du CVS sont grandement influencées par les différentes modalités d'interprétations des dosages et des règles choisies pour définir le succès ou l'échec du cathétérisme. En effet, selon une étude menée par Kline et al.⁽¹⁶⁾, il existerait plus de dix variantes de règles d'interprétation des résultats du CVS. Cette variabilité a pour conséquence de creuser un écart conséquent entre les deux extrêmes des valeurs de sensibilité et de spécificité de l'examen (allant ainsi de 47%-100% et de 55%-100%, respectivement). Selon eux, une telle variété de critères et de protocoles d'interprétation du CVS, mène à des risques d'erreurs dans la détermination de la latéralisation et donc dans le choix d'un traitement approprié au patient. Ceci les a même poussé

à remettre en doute l'utilité du CVS comme « étalon-or » dans le diagnostic différentiel des formes d'HAP.

Toutefois, il est important de préciser que le CT-Scan et l'IRM n'ont pas été totalement remplacés par le CVS et sont encore largement utilisés dans plusieurs centres qui ne bénéficient pas d'expert en radiologie interventionnelle capable de réaliser un tel examen. De même, dans les centres de compétences, ces examens d'imagerie standard sont encore réalisés de façon complémentaire au CVS afin d'aider le radiologue interventionnel à la préparation de son geste (évaluation des variantes anatomiques) ou encore d'assurer un repérage spatial en vue d'une éventuelle intervention chirurgicale.

Certaines équipes ont développé des scores de prédiction clinique intégrant divers paramètres (une image typique de nodule unilatéral associée avec une kaliémie <3.5 mmol/l et une GFR ≥ 100 ml/min/1.73m²) qui permettraient de définir le côté sécrétant et d'éviter le recours au CVS⁽¹⁷⁾. Des publications récentes admettent en effet une certaine utilité de ces scores de prédiction dans certaines catégories de patients tout en précisant qu'ils ne peuvent en aucun cas éviter le recours au CVS⁽¹⁸⁾.

Enfin, malgré quelques avis divergents⁽¹⁶⁾, la grande majorité des experts converge vers le choix du CVS comme examen indispensable pour permettre de déterminer la latéralisation de la sécrétion et ainsi le choix du traitement approprié⁽¹⁰⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾.

3. Objectifs

Dans cette étude, nous avons passé en revue la totalité des examens de CVS effectués ces cinq dernières années au CHUV et évalué le taux de réussite de ces examens ainsi que les paramètres cliniques l'influençant. Nous avons également cherché à mettre en évidence l'utilité du CVS au CHUV comme examen de première intention dans la détermination du type d'HAP lorsqu'une chirurgie est envisagée, en confrontant les résultats des CVS avec ceux de l'imagerie standard (CT-Scanner et IRM). Pour terminer, nous avons cherché à évaluer la proportion de traitement prodigué de manière inappropriée lorsque le médecin se base uniquement sur les résultats de l'imagerie sans prendre en compte ceux du CVS.

4. Matériel et Méthode

4.1 Design de l'étude

Cette étude monocentrique a été réalisée sous forme rétrospective basée sur les dossiers des patients obtenus au CHUV et aux HUG ainsi que sur des entretiens téléphoniques. La première étape a été la création d'une base de données standard sur le programme Windows Access®. La consultation des

dossiers a été réalisée à l'aide des programmes tels que Soarian®, Archimede®, et les images radiologiques ont été revues à l'aide de PACS® au CHUV, ainsi qu'aux HUG (avec la collaboration de Madame la Prof. A. Pechère, responsable de l'unité d'Hypertension des HUG). Parmi les 70 patients sélectionnés pour l'étude, 68 dossiers contenaient les informations nécessaires sur les données des patients. Par la suite, afin de compléter certaines informations manquantes sur le suivi et la prise en charge ultérieure, des appels téléphoniques ont été effectués pour chaque patient.

Ethique : Avant toute récolte de données, un plan du travail de recherche a été soumis à la Commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain ainsi qu'à la Direction Médicale du CHUV, afin d'obtenir leur accord pour débiter le travail de recherche.

La base de donnée a été conçue pour y enregistrer les données personnelles des patients de façon parfaitement anonyme telles que: âge, BMI, origine, dosages hormonaux périphériques, kaliémie, créatininémie, pressions artérielles basales et de suivi, pressions artérielles ambulatoires, pressions artérielles en consultation, traitements anti-hypertensifs aussi bien avant qu'après les examens et opérations, dates et dosages des CVS, modalités de suivi après obtention des résultats de l'examen de CVS (opération ou traitement médicamenteux), rapports de pathologie et rapports opératoires. L'identification pratique des patients est restée possible grâce à l'enregistrement dans le numéro d'identification personnelle du CHUV, sans mention de leur nom.

4.2 Les patients

Les patients sélectionnés pour l'étude étaient au nombre de 70 dont 68 avaient des données analysables. Tous avaient un diagnostic biochimique et clinique d'HAP. Le diagnostic d'HAP a été réalisé en accord avec les critères cités plus haut (cf. dépistage et diagnostic HAP). La majorité avait recours à une polythérapie anti-hypertensive de deux types de traitement ou plus afin de tenter de contrôler leur hypertension. La totalité des patients a effectué un examen de CT-Scan ou IRM, puis de CVS entre les années 2009 à 2013.

4.3 Le CT-Scanner

Pour l'imagerie des glandes surrénaliennes, la majorité des patients a bénéficié d'un examen d'imagerie par CT-Scanner avec des coupes millimétriques dans différents centres régionaux. Chez une partie de ces patients, les images ont été réalisées au CHUV à l'aide d'un CT-Scanner de type *Ingeniuty CT/ Brilliance eCT de Philipps Medical System®*. Une petite partie de patients a bénéficié d'une imagerie par IRM effectuée dans divers centres régionaux.

4.4 Technique de cathétérisme des veines surrénaliennes

Tous les patients ont effectué un examen de CVS au Service de Radiologie du CHUV par le même radiologue. Le CVS est un geste radiologique interventionnel complexe de cathétérisme par abord

veineux, qui consiste en des prélèvements sanguins directement dans la veine cave ainsi que dans les veines surrenaliennes. Cette intervention est réalisée sous anesthésie locale par ponction de la veine fémorale commune droite. Dans un premier temps, la veine cave proximale et distale est cathétérisée. Dans un second temps, le cathétérisme des veines surrenaliennes droite et gauche est réalisé, et, pour terminer, un cathétérisme de la veine cave proximale et distale est à nouveau effectué. A chaque étape, un volume de dix millilitres de sang est prélevé localement. Par la suite, les échantillons sanguins sont acheminés au laboratoire qui effectuera les dosages hormonaux. Il est important de préciser que la plupart des traitements antihypertenseurs influencent les taux des hormones dosées et doivent par conséquent être arrêtés et remplacés par des traitements neutres plusieurs semaines à l'avance.

Notons encore que cette technique est difficile à réaliser et nécessite un opérateur expérimenté. Dans notre étude, un seul radiologue a réalisé l'ensemble des examens. La principale difficulté réside dans le cathétérisme de la veine surrenalienne droite. En effet, celle-ci étant courte (2-6mm), de petit calibre et s'abouchant directement dans la veine cave inférieure avec un angle serré, demeure difficile d'accès pour l'opérateur. Selon Kempers & al.⁽¹¹⁾, le CVS échoue dans 20% des cas, ceci étant principalement dû à l'échec du cathétérisme de la veine surrenalienne droite. Il arrive également qu'une veine hépatique accessoire soit cathétérisée à la place de la veine surrenalienne droite dans près de 10% des cas⁽²¹⁾. Ajoutons qu'il existe de nombreuses variantes anatomiques présentant parfois deux voire trois veines surnuméraires⁽²²⁾. Les complications de la technique de CVS peuvent être de différentes natures (hémorragie de la glande surrenale, douleurs aux flancs nécessitant la prise d'analgésiques, fièvre, infarctus surrenalien, perforation ou thrombose de la veine surrenalienne⁽²³⁾), mais demeurent rares et sont de l'ordre de 0.2-4% selon les différentes études⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾. Dans notre étude, aucune complication n'a été rapportée par le radiologue ou les patients.

Figure 1. Anatomie des veines surrenalienne

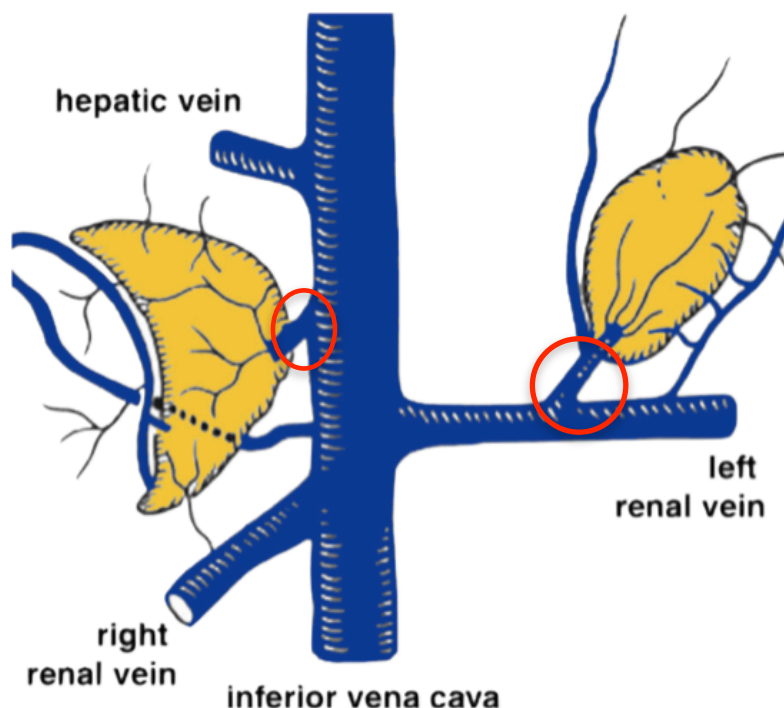


Figure 2. Cathétérisme de la veine surrénalienne droite (réalisé au CHUV).



4.5 Interprétation des dosages

Les dosages hormonaux (cortisol, aldostérone, ARP) ont été effectués à partir des échantillons de sang au laboratoire du Service de Néphrologie du CHUV. L'ensemble des dosages a été rassemblé sur la base de données afin de permettre leur interprétation en plusieurs étapes.

La première étape consiste à interpréter l'ARP (*norme 0.2-2 ng/ml/h*) qui devrait être abaissée pour confirmer la présence d'un HAP. On peut également faire le rapport entre l'aldostérone (*norme 29-76 pg/ml*) et l'ARP. Celui-ci doit, au contraire, être très élevé pour confirmer la présence d'un HAP.

La seconde étape consiste à évaluer le succès ou l'échec de la procédure, c'est-à-dire, le placement correct du cathéter dans les différentes veines lors des prélèvements. Pour ce faire, il existe, comme dit précédemment, de nombreuses variétés de protocoles d'interprétations qui influencent grandement le taux de réussite et d'échec du CVS⁽¹⁶⁾. Pour cette étude, nous avons choisi d'utiliser le rapport du taux de cortisol (*norme 170-630 nM*) dans la veine surrénale gauche (CortisolSrG) et droite (CortisolSrD) sur le taux de cortisol dans la veine cave inférieure (CortisolVCI). Ce rapport est décrit dans la littérature anglaise comme «Selectivity Index (SI)». Le cathétérisme des veines surrénales est ainsi considéré comme réussi des deux côtés si les rapports CortisolSrD/CortisolVCI et CortisolSrg/CortisolVCI sont > 2 . Il existe pour ce même rapport, des valeurs « cut-offs » choisies pour définir la réussite ou l'échec de la procédure variant entre 2 :1, 3 :1, 4 :1 et 5 :1. Il n'existe actuellement pas de consensus international parlant en faveur d'une valeur limite plutôt qu'une autre, mais notons que l'utilisation de « cut-offs » trop élevés aura comme conséquence de faire diminuer la sensibilité de l'examen et ainsi d'augmenter le taux de faux négatif. En effet, toujours selon Kline &

al., le taux de sélectivité du CVS peut s'élever jusqu'à 77% en utilisant un ratio de 2 :1, tel qu'il a été choisi dans notre étude, alors qu'il ne dépasserait pas les 40% en utilisant un ratio plus élevé, tel que 5 :1.

Si le CVS est considéré comme échoué, un second examen de CVS est envisageable mais a longtemps été controversé du fait de son aspect invasif et du coût associé à la procédure. Cependant, Bouhanick & al⁽²⁶⁾ ont démontré qu'en cas d'échec d'un CVS, il était utile de renouveler l'examen à condition qu'une indication chirurgicale soit maintenue.

La troisième étape consiste à définir s'il existe une latéralisation de la sécrétion d'aldostérone. Pour cela, il existe également de nombreuses variantes de critères d'interprétation décrites dans la littérature. Il n'y a pourtant pas non plus de consensus universellement reconnu concernant le choix de l'un d'entre eux. Nous utilisons le rapport de l'aldostérone corrigé par le cortisol à droite (A/C_D) et à gauche (A/C_G) appelé en anglais « Lateralization Index (LI) ». Les concentrations d'aldostérone doivent être rapportées aux concentrations de cortisol afin de corriger l'effet dilutionnel éventuel engendré par le drainage occasionnel de la veine surrénalienne droite dans une veine hépatique accessoire abouchant directement dans la veine cave inférieure. Notons que certaines équipes utilisent uniquement le rapport des valeurs absolues d'aldostérone (A_G/A_D). L'aldostérone corrigée par le cortisol est appelée « aldostérone normalisée ». Au CHUV, depuis 2012, si l'aldostérone normalisée d'un des côtés est cinq fois supérieure à celle mesurée du côté controlatéral, nous considérons qu'il existe une latéralisation de la sécrétion d'aldostérone. Avant 2012, des critères moins strictes étaient utilisés, avec une sécrétion considérée comme latéralisée dès >2.

Autrement dit, si $(A/C_G) / (A/C_D) > 5$ ou < 0.2 , la sécrétion est considérée latéralisée, et le patient est éligible pour une intervention chirurgicale du côté de la latéralisation. Certains centres utilisant aussi cette formule choisissent d'autres ratios moins élevés et ainsi moins spécifiques comme 2 :1, 3 :1, 4 :1, pour déterminer la latéralisation.

D'autres rapports sont utilisés par certaines équipes dans le même but, comme celui basé sur la suppression controlatérale (glande saine) de la sécrétion d'aldostérone : il associe l'aldostérone normalisée dans la veine surrénale drainant la glande saine rapportée à l'aldostérone normalisée de la veine cave inférieure $(A/C_G \text{ ou } D_{\text{glande saine}}) / (A/C_VCI)$. Cette formule est généralement utilisée avec des ratios de l'ordre de 1.0 ou <0.1.

5. Analyses statistiques

Les données ont été récoltées sur une base de données standard Access®. Une fois les données récoltées, l'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'un programme d'analyse statistique (STATA® Data Analysis et Statistical Software, version 12.1). Dans l'analyse descriptive, les variables sont

présentées de la manière suivante : valeur moyenne \pm écart-type (intervalle de confiance 95%) avec les minima et maxima. Parfois (indiqué) les valeurs sont exprimées en médiane avec interquartiles lorsque la distribution de la variable n'est pas Gaussienne.

Différents tests statistiques ont été utilisés tels que: Test du Chi-2, les tests de χ^2 de tendance et d'indépendance de Pearson, le t-test de Student, test de corrélation de rangs de Spearman et finalement, une analyse multivariée en régression linéaire multiple. Une valeur-p <0.05 était considérée comme significative.

6. Résultats

6.1 Données démographiques

L'âge moyen et le BMI des patients étaient 47.2 ± 1.9 ans, et 29.0 ± 5.6 kg/m², respectivement. Une grande partie d'entre eux présentait une hypokaliémie (75% des patients avec <3.6 mmol/litre, médiane à 3.2 mmol/litre) avec une kaliémie moyenne de 3.26 ± 0.55 mmol/litre). 25% d'entre eux étaient donc normokaliémiques. La totalité des patients présentait une hypertension sévère au moment du dépistage avec une TA systolique moyenne de 169 ± 28 mmHg et diastolique de 105 ± 14 mmHg. Chez un certain nombre de patients (16/65), une MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle) a été effectuée avant l'examen de CVS. Les valeurs de MAPA de jour étaient 142 ± 8.8 mmHg de systolique et 93.25 ± 9.42 de diastolique. De nuit, les valeurs de 128 ± 10.3 de systolique et 82.8 ± 10.9 diastoliques furent enregistrées. L'aldostéronémie basale moyenne ainsi que l'ARR au moment du dépistage étaient respectivement 250 [190 ; 442] pg/ml et 0.06 [0.04 ; 0.24] ng/ml/h en position debout ainsi que 130 [87 ; 296] pg/ml et 0.04 [0.04 ; 0.13] ng/ml/h en position couchée. L'ARR moyen en position debout était 1110 [648 ; 1825] et l'ARR moyen en position couchée 607 [395 ; 870]. La majorité des candidats avait recours à une polythérapie anti-hypertensive de deux types de traitement ou plus afin de tenter de contrôler leur hypertension. Enfin, le nombre moyen de traitement anti-hypertenseur par patient était de 2.1 ± 1

Tableau 1. Données cliniques des patients

Caractéristiques cliniques et laboratoire	Résultats	N
Homme : Femme	35: 33	68
Age moyen (années)	47.2	68
IMC (kg/m^2)	29±5.6	66
Kaliémie (mmol/l)	3.26±0.55 (normokaliémie: 25% des patients)	66
Créatinine ($\mu mol/l$)	75.5±18.1	63
ARP position couchée (ng/ml/h)	0.04 [0.04 ; 0.13]	43
ARP position debout (ng/ml/h)	0.06 [0.04 ; 0.24]	44
Aldostéronémie position couchée (pg/ml)	130 [87 ; 296]	43
Aldostéronémie position debout (pg/ml)	250 [190 ; 442]	39
ARR position debout	1110 [648 ; 1825]	39
ARR position couchée	607 [395 ; 870]	41
TA systolique moyenne mesurée en consultation (mmHg)	169±28	25
TA diastolique moyenne mesurée en consultation (mmHg)	105±14	25
MAPA systolique jour (mmHg)	142±8.8	16
MAPA diastolique jour (mmHg)	93.25±9.42	16
MAPA systolique nuit (mmHg)	128±10.3	16
MAPA diastolique nuit (mmHg)	82.8±10.9	16
surrénalectomie laparoscopique	44%	30
glande surrénale droite	40%	12
glande surrénale gauche	60%	18
Rapport histo-pathologique		30
- adénome surrénalien	73%	22
- hyperplasie surrénalienne	20%	6
- non retrouvé	7%	2

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± déviation standard hormis l'ARP, l'aldostéronémie et l'ARR exprimés en médiane avec interquartiles.

IMC : Indice de Masse Corporelle

ARP : Activité Rénine Plasmatique

TA : Tension Artérielle

ARR : Rapport Aldostéronémie/ARP

MAPA : Mesure Ambulatoire de la Pression

Artérielle (sur 24h)

6.2 Données chirurgicales et anatomopathologiques

Parmi les candidats, 30 d'entre eux (44%) ont été opérés d'une surrénalectomie laparoscopique dont 18 du côté gauche (60%) et 12 (40%) du côté droit. Chez 19 d'entre eux (63%) les résultats du CVS

et de l'imagerie standard concordait. Cependant, chez les 11 patients restants (37%), le CVS ne concordait pas avec l'imagerie standard préopératoire, et l'indication opératoire a finalement été posée grâce au résultat du CVS. Les rapports histo-pathologiques des pièces réséquées ont démontré dans 22 cas la présence d'adénome surrénalien (73%), dans 6 cas la présence d'hyperplasie surrénalienne (20%), enfin, chez les deux derniers cas (7%), le rapport histologique n'a pas pu être retrouvé.

6.2.1 Concordance entre l'histo-pathologie et l'imagerie standard préopératoire

En théorie, l'imagerie standard donne des informations morphologiques sur la glande surrénalienne et permettrait ainsi de différencier un adénome ou nodule d'une hyperplasie. Cependant, il peut arriver que l'imagerie et le résultat histo-pathologique ne concordent pas. Voici les résultats comparés d'imagerie et d'histo-pathologie chez les deux groupes de patients ayant un diagnostic histo-pathologique d'adénome ou d'hyperplasie :

Chez les 22 patients ayant un diagnostic histo-pathologique **d'adénome**, 20 (90%) présentaient un résultat d'imagerie standard préopératoire concordant avec le rapport histo-pathologique. Parmi les 2 patients restants de ce groupe (10%), l'un (5%) avait une imagerie standard ne montrant aucune anomalie, et chez le dernier (5%), l'imagerie parlait en faveur d'un hyperplasie.

Chez les 6 patients ayant un diagnostic histo-pathologique **d'hyperplasie**, l'imagerie ne concordait avec l'histo-pathologie chez aucun d'entre eux. Dans 5 cas (83%), l'imagerie parlait en faveur d'un adénome, et dans le dernier cas, elle ne montrait aucune anomalie. Ainsi, dans les cas d'hyperplasie, l'imagerie n'est pas assez précise pour affirmer ce diagnostic, et le confond souvent avec celui d'adénome.

Au total, sur 28 patients avec rapport histo-pathologique et imagerie standard préopératoire, chez 8 cas (30%), l'imagerie montre un résultat discordant avec celui de l'histo-pathologie et est ainsi capable de différencier le sous-types de HAP chez uniquement 70% des patients. En particulier lorsque le diagnostic est celui d'une hyperplasie, l'imagerie classique n'est pas capable de donner un diagnostic adéquat. Dans le cas des adénomes, l'imagerie standard montre une bonne capacité à les détecter.

Tableau 2. Données d'imagerie, d'histologie et de cathétérisme détaillées des 30 patients opérés.

N° patient	Succès CVS bilatéral	Histologie	Imagerie standard	Surrénalectomie	Concordance histologie/imagerie	Latéralisation	Concordance imagerie/ CVS
N°1	oui	adénome	nodule G	gauche	oui	non*	non
N°2	non	adénome	nodule D	droite	oui	droite	oui
N°5	oui	adénome	nodule D	droite	oui	droite	oui
N°6	oui	adénome	nodule G	gauche	oui	non*	non
N°9	oui	adénome	nodule G	gauche	oui	non*	non
N°10	oui	adénome	nodule G	gauche	oui	non*	non
N°12	oui	adénome	normale	gauche	non	non*	oui
N°14	oui	adénome	nodule G	gauche	oui	gauche	oui
N°15	non	adénome	nodule G	gauche	oui	gauche	oui
N°16	non	adénome	nodule G	gauche	oui	gauche	oui
N°18	non	adénome	nodule G	gauche	oui	gauche	oui
N°21	oui	adénome	nodule D	droite	oui	non*	non
N°23	non	inconnu	nodule D	droite	inconnu	non*	non
N°25	non	adénome	nodule G	gauche	oui	gauche	oui
N°26	oui	adénome	nodules G et D	droite	oui	droite	non
N°29	non	adénome	nodule G	gauche	oui	gauche	oui
N°30	non	adénome	nodule G	gauche	oui	gauche	oui
N°34	oui	inconnu	hyperplasie gauche	gauche	inconnu	gauche	oui
N°36	non	hyperplasie	nodule D	droite	non	droite	oui
N°37	oui	adénome	nodule D	droite	oui	droite	oui

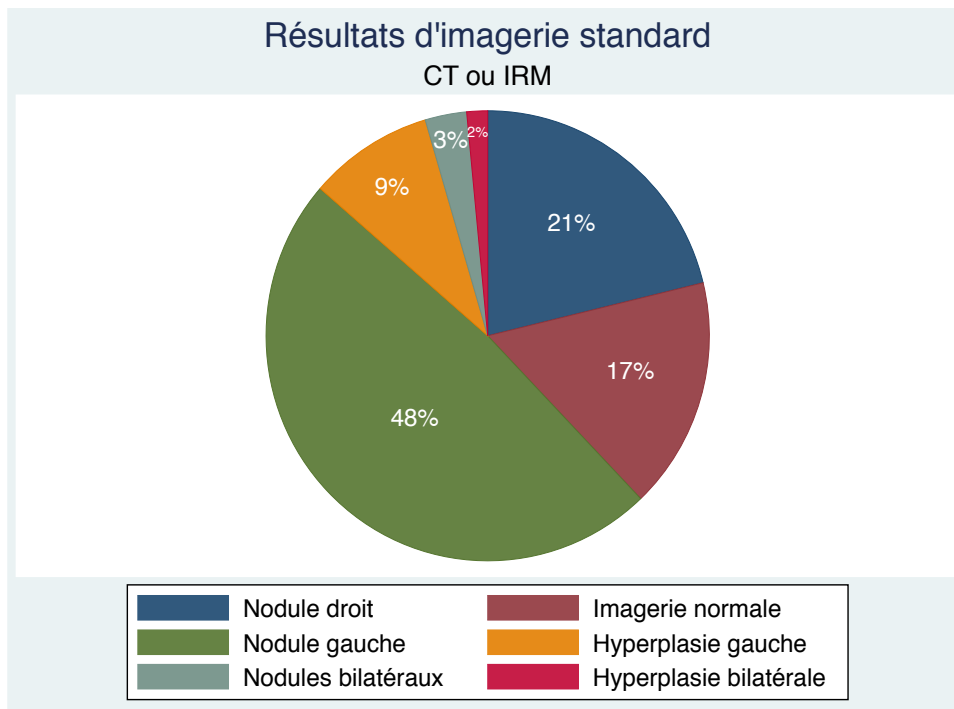
N°38	oui	hyperplasie	nodule G	gauche	non	gauche	oui
N°39	oui	hyperplasie	nodule G	droite	non	non*	non
N°41	oui	adénome	hyperplasie G	droite	non	droite	non
N°43	oui	adénome	nodule G	gauche	oui	non*	non
N°45	oui	hyperplasie	normale	droite	non	droite	non
N°46	oui	adénome	nodule D	droite	oui	droite	oui
N°47	oui	hyperplasie	nodule G	gauche	non	gauche	oui
N°55	non	adénome	nodule G	gauche	oui	gauche	oui
N°58	non	adénome	nodule G	gauche	oui	gauche	oui
N°63	oui	hyperplasie	nodule D	droite	non	droite	oui

* Ces patients ne montrent pas de latéralisation lorsque nous utilisons un index de latéralisation de >5. Cependant, comme décrit plus haut, avant 2012, les critères de latéralisation utilisés au CHUV étaient inférieurs (>2) et la sécrétion était considérée comme latéralisée chez ces patients. Ceci explique le choix de la surrénalectomie comme traitement chez ces cas.

6.3 Le CT-Scan et l'IRM

La totalité des patients a subi un examen de CT-Scanner ou une IRM abdominale. 66 examens ont pu être retenus pour cette étude. Parmi ceux-ci : 38 (57%) démontraient des anomalies du côté de la glande surrénale gauche, dont 32 (48%) étaient compatibles avec un nodule surrénalien et 6 (9%) avec une hyperplasie. 14 examens d'imagerie (21%) diagnostiquaient une anomalie située sur la glande surrénale droite, tous étant compatibles avec un nodule surrénalien. Parmi les examens restant, 11 d'entre eux (17%) ne montraient aucune anomalie, 3 démontraient la présence d'anomalies bilatérales (5%), dont 2 parlaient en faveur de nodules bilatéraux (3%) et un en faveur d'une hyperplasie bilatérale (2%).

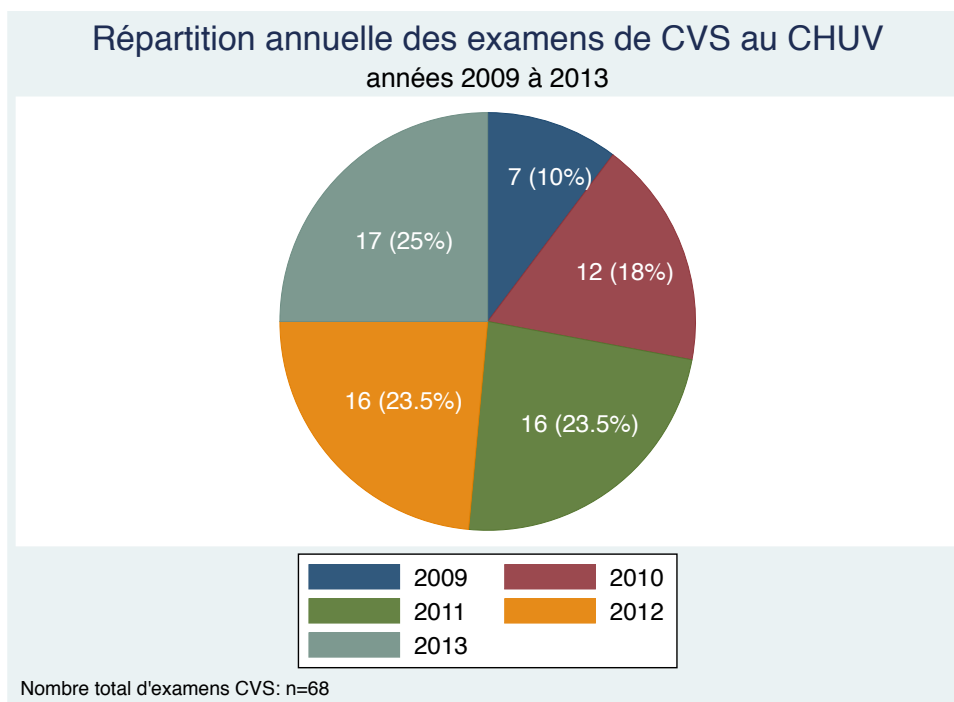
Graphique 1. Résultats de l'imagerie standard



6.4 Le cathétérisme des veines surrénaliennes

La totalité des patients (N=68) a subi un examen de CVS au cours des années 2009 à 2013 au CHUV. Le graphique 2 illustre la répartition de la réalisation des examens au cours des années 2009 à 2013.

Graphique 2. Répartition dans le temps des examens de CVS



6.4.1 Taux de succès du CVS

Le cathétérisme des deux veines surrénaliennes, en prenant comme critère de référence $\text{cortisol}_{\text{surrénale}}/\text{cortisol}_{\text{VCI}} > 2$, a été atteint avec succès chez 41 patients (soit 60%). En fonction des différents critères, la spécificité de l'examen augmente au détriment de la sensibilité, et les taux de succès tendent à baisser (cf. **Tableau 3**). Le rapport $\text{cortisol}_{\text{surrénale}}/\text{cortisol}_{\text{VCI}}$ moyen était de 10.9 ± 16.8 à droite et de 9.82 ± 9.9 à gauche. Le cathétérisme de la veine surrénalienne gauche a été atteint avec succès chez 56 patients (soit 82%), alors que celui de la veine surrénalienne droite, plus délicate à cathétériser, a été réussi chez 48 patients (soit 70%).

Tableau 3. Variation du taux de succès du CVS en fonction des différents critères

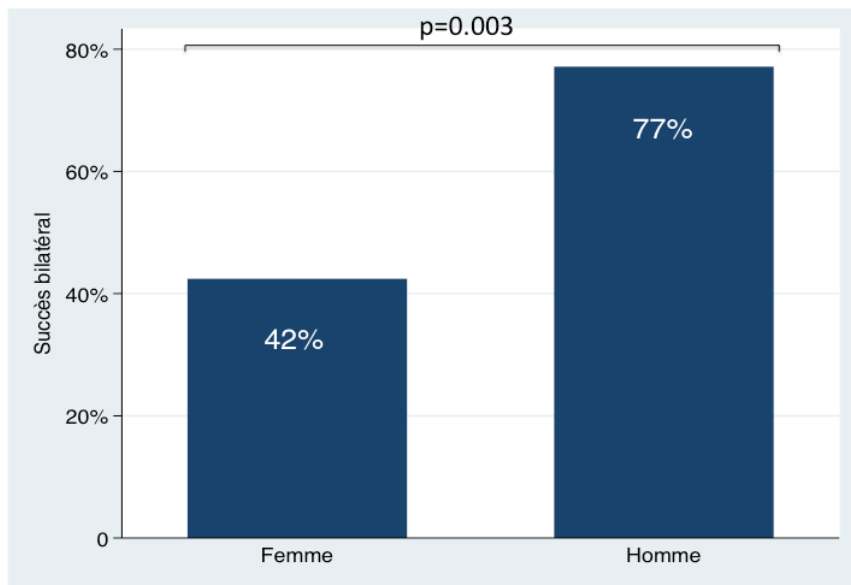
Critère (index de sélectivité)	Succès CVS (%)
Cortisol_{surrénale}/cortisol_{VCI} > 2	60%
Cortisol_{surrénale}/cortisol_{VCI} > 3	49%
Cortisol_{surrénale}/cortisol_{VCI} > 4	39%
Cortisol_{surrénale}/cortisol_{VCI} > 5	32%

6.4.2 Déterminants cliniques du taux de succès du CVS

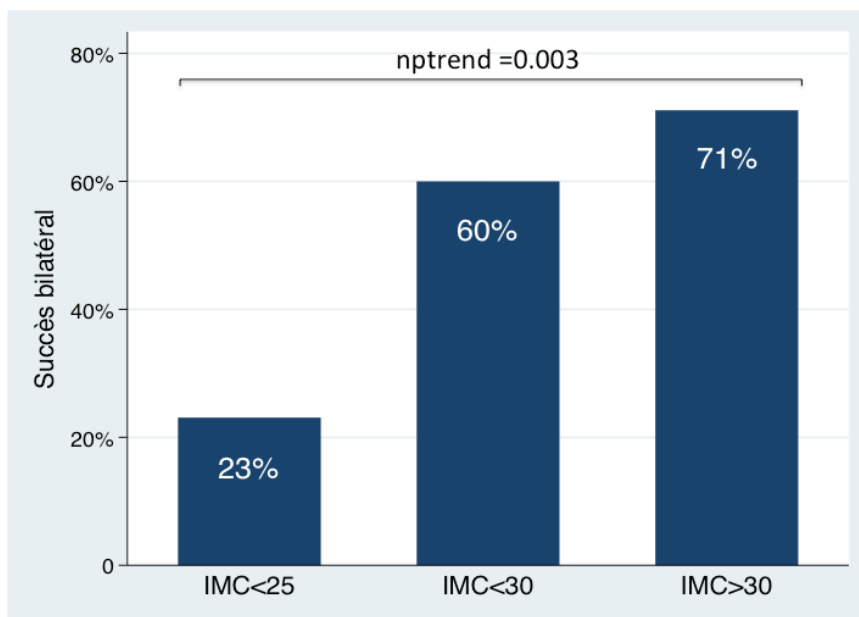
Lors de l'analyse statistique uni-variée des déterminants cliniques pouvant influencer la réussite du CVS, seuls le sexe masculin ainsi qu'un IMC élevé sont corrélés avec une sélectivité du CVS de manière significative (valeur-p = 0.003 et nptrend = 0.003 respectivement). Chez l'homme, le succès bilatéral est atteint dans 77% des cas en moyenne, alors qu'il ne l'est que chez 42% des femmes. Le cathétérisme de la veine surrénalienne gauche a été réussi chez 56 patients (soit 82%), alors que celui de la veine surrénalienne droite, plus délicate à cathétériser, a été réussi chez 48 patients (70%) avec une valeur-p de 0.3.

Le succès augmente de manière quasi-linéaire avec l'augmentation de l'IMC. L'hypothèse la plus vraisemblable expliquant ces résultats réside dans le fait qu'un IMC élevé et le sexe masculin pourraient influencer la taille ou le diamètre des veines surrénaliennes, et rendre ainsi la procédure plus facile. (Cf. **Graphiques 3 et 4**)

Graphique 3. Taux de succès du CVS bilatéral en fonction du sexe



Graphique 4. Taux de succès bilatéral en fonction de l'IMC



Lors de l'analyse multi-variée (IMC, âge et sexe), seul l'IMC ressort comme significativement corrélé avec le taux de succès bilatéral (p-valeur=0.004).

6.4.3 Latéralisation

Parmi les patients qui ont montré un CVS considéré comme réussi bilatéralement (41 patients), et en prenant comme critère seuil $\text{aldostérone}_{\text{normaliséeGauche}}/\text{aldostérone}_{\text{normaliséeDroite}} > 5$, 23 examens (soit 56%) sont considérés comme latéralisés, dont 12 du côté droit et 11 du côté gauche. 18 examens sont ainsi considérés comme non latéralisés. Le **tableau 4** démontre la variation des taux d'examens considérés comme latéralisés en fonction du critère choisi. Les valeurs d'aldostérone normalisée moyenne à

droite et à gauche étaient de 2.3 ± 4.3 et 5 ± 13 respectivement. Au CHUV, l'index de latéralisation à >5 est en vigueur depuis 2012. Avant cette date, des valeurs de >2 permettaient déjà de considérer une latéralisation de la sécrétion d'aldostérone.

Tableau 4. Variation du nombre d'examens considérés comme latéralisés en fonction des différents critères

Critère (index de latéralisation)	Examens de CVS latéralisés (%)
aldostérone ^{normaliséeGauche} / aldostérone ^{normaliséeDroite} > 2	83%
aldostérone ^{normaliséeGauche} / aldostérone ^{normaliséeDroite} > 3	70%
aldostérone ^{normaliséeGauche} / aldostérone ^{normaliséeDroite} > 4	60%
aldostérone ^{normaliséeGauche} / aldostérone ^{normaliséeDroite} > 5	56%

6.5 Concordance et discordance entre l'imagerie standard et le CVS

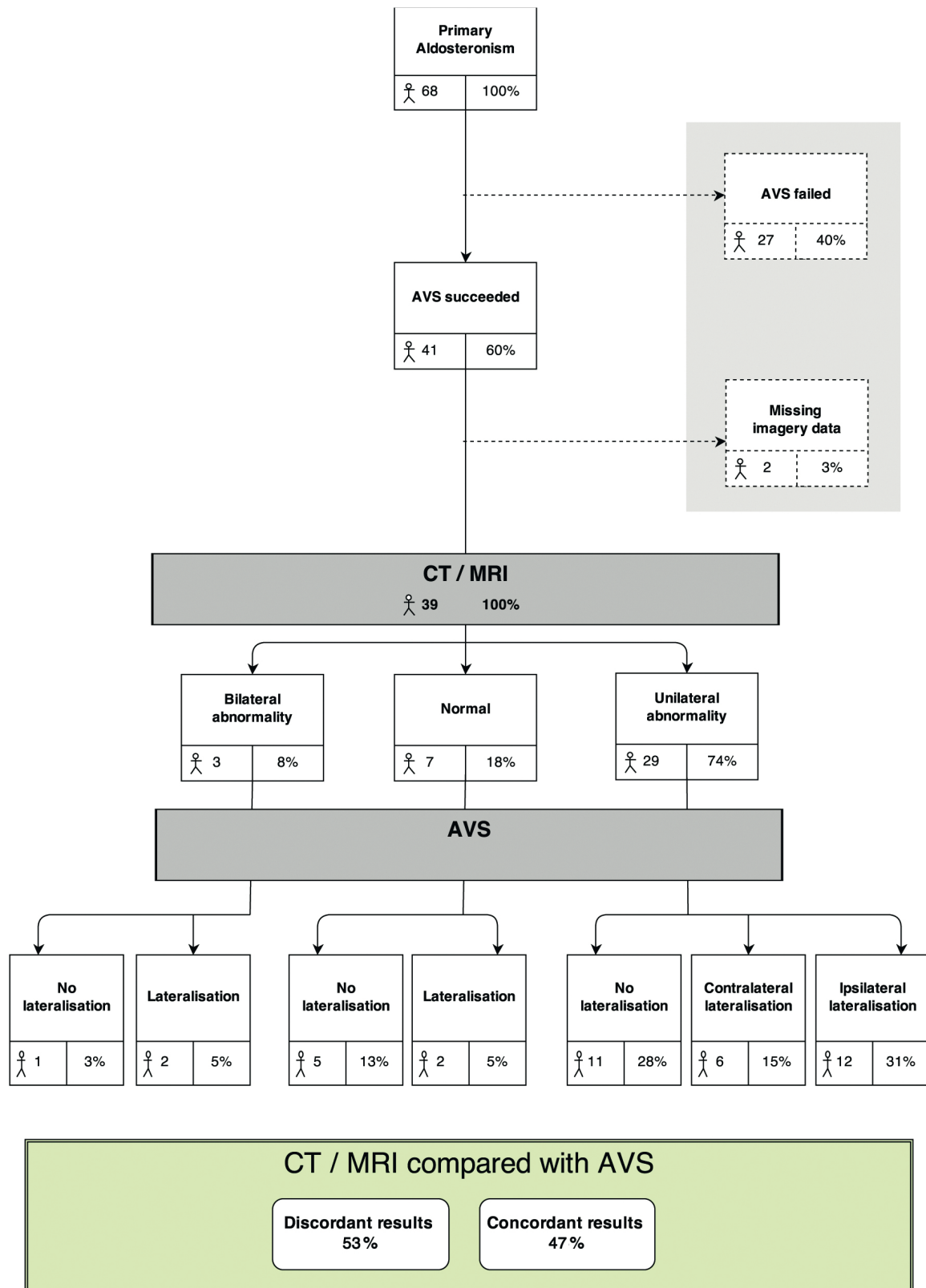
En comparant les résultats d'imagerie standard avec ceux du CVS uniquement chez les patients ayant eu un CVS considéré comme réussi bilatéralement et les patients ayant un examen d'imagerie standard interprétable (ceci correspond à 39 patients sur les 68 patients totaux), on retrouve ces deux examens concordants chez seulement 18 patients, soit 47%, et **discordants chez 21 patients, soit 53%**. Les détails des résultats concordants et discordants peuvent être classés en trois groupes suivants :

1) Parmi les 29 patients (soit 74%) ayant eu un diagnostic **d'anomalie unilatérale** d'une glande surrénale à l'imagerie standard, seulement 12 d'entre eux (42%) ont eu un examen de CVS démontrant une latéralisation ipsilatérale à la lésion diagnostiquée à l'imagerie. 6 patients (soit 20%) ont montré une latéralisation controlatérale à l'imagerie et l'examen de CVS des 11 patients restants (soit 38%) n'a démontré aucune latéralisation.

2) Les candidats n'ayant montré **aucune anomalie** à l'imagerie étaient au nombre de 7 (soit 18%). Parmi ceux-ci, dans 5 cas le résultat du CVS concordait avec l'imagerie, en ne démontrant aucune latéralisation. Les 2 autres patients ont montré une discordance avec l'imagerie par la mise en évidence au CVS d'une latéralisation de la sécrétion d'aldostérone dans une des deux glandes. Seul l'un des deux a été opéré du côté de la latéralisation et montrait une hyperplasie à l'histologie.

3) Pour finir, le dernier groupe présentait des **anomalies bilatérales** à l'imagerie et était constitué de 3 patients (soit 8%). Deux d'entre eux ont montré des résultats de CVS discordants de l'imagerie, en démontrant une latéralisation de la sécrétion. Quant au dernier cas, il n'a montré aucune latéralisation durant le CVS.

Le **graphique 5** résume la répartition détaillée des résultats des examens d'imagerie standard et de CVS ainsi que le taux de discordance.



6.6 Conséquences en terme de traitement

Les conséquences en terme de traitement d'un taux si élevé de discordances entre l'imagerie standard et le CVS sont majeures. Comme mentionné plus haut, elles aboutissent à un choix inapproprié de traitement pour le patient.

En effet, nous pouvons considérer deux types de traitements inadéquats pouvant être prodigués en l'absence d'utilisation de l'examen de CVS:

6.6.1 Opération inutile ou du mauvais côté

En se basant uniquement sur l'imagerie standard, parmi les 39 patients ayant passé un examen de CVS avec succès, 29 d'entre eux (soit 74%) montraient une image compatible avec une anomalie unilatérale. Cependant, dans ce groupe, 11 patients ont montré une absence de latéralisation de la sécrétion d'aldostérone au CVS, et auraient ainsi subi une surrenalectomie inutilement. Chez 6 autres patients, le CVS a montré une latéralisation controlatérale à l'imagerie. Ainsi ces patients auraient été opérés du mauvais côté. Au total, 17 patients (43%) auraient ainsi subi une chirurgie inappropriée si la décision thérapeutique avait uniquement été basée sur les résultats d'imagerie standard.

6.6.2 Exclusion inappropriée d'un candidat à la chirurgie

Selon le même principe, 10 patients montraient une anomalie bilatérale ou une absence d'anomalie à l'imagerie et n'auraient ainsi pas été candidats à une sanction chirurgicale. Cependant, chez 4 d'entre eux (10%), le CVS a démontré une latéralisation de la sécrétion d'aldostérone. Ils étaient ainsi candidats à une sanction chirurgicale. Sans le recours à l'examen de CVS, ils auraient reçu un traitement uniquement médicamenteux.

Au total, 21 patients (53%) auraient été traités de manière inadéquate sans le recours au CVS.

7. Discussion

7.1 Le taux de succès

Le taux de succès du CVS observé CHUV est de 60%. Cette valeur est dans les moyennes internationales. Cependant, de nombreux centres montrent des résultats plus élevés. Il est ainsi nécessaire d'évaluer les facteurs responsables du succès de la procédure et d'examiner la possibilité de les appliquer au CHUV dans un futur proche afin d'augmenter le succès du CVS.

Dans la littérature actuelle, le succès bilatéral varie largement d'un centre à l'autre, allant de 40% jusqu'à 95-100% selon les études. Ces variations sont principalement dues à plusieurs paramètres dont voici les plus significatifs: la valeur limite choisie du rapport $\text{Cortisol}_{\text{surrénale}}/\text{Cortisol}_{\text{VCI}}$ choisi pour valider le placement correct du cathéter dans la veine (Selectivity Index), le recours à une pré-stimulation à l'ACTH, au dosage des métanéphrines plasmatiques ou à une mesure intra-procédurale

du cortisol (IPCM) pour permettre un placement adéquat du cathéter « en direct » permettant ainsi d'éviter le recours à une seconde procédure en cas d'échec. Le recours à un examen de CT-Scanner haute résolution lors de la procédure pour vérifier également l'ajustement du cathéter dans les veines surrenaliennes, et, pour terminer, l'expérience du radiologue ont été prouvés comme des facteurs hautement significatifs de réussite. L'impact de ces différents paramètres sur le taux de sélectivité du CVS est discuté dans les paragraphes suivants.

- **La valeur de l'index de sélectivité** utilisé pour déterminer le succès de la procédure a une importance considérable et est ainsi responsable d'une grande variation entre les différents centres. Comme dit plus haut, nous utilisons un rapport $\text{Cortisol}_{\text{surrénale}}/\text{Cortisol}_{\text{VCI}} \geq 2$. Le Tableau 1 (cf. ci-dessus) montre comment le succès varie dans notre étude en faisant varier le ratio. D'autres études utilisent ainsi des critères plus stricts ou plus laxes. Dans l'étude de Kline & al.⁽¹⁶⁾, le taux de succès varie entre 13-77% avec un ratio $\text{Cortisol}_{\text{surrénale}}/\text{Cortisol}_{\text{VCI}}$ de 1.1 (plus laxé). Lorsqu'ils utilisent avec un ratio de 2, le succès passe ainsi 30%.

- **La pré-stimulation à l'ACTH (Cosyntropin)** n'est actuellement pas réalisée au CHUV. Elle est sujette à de nombreuses controverses quant à son utilité. En effet, certains centres⁽²⁷⁾⁽¹⁴⁾ considèrent qu'elle augmente significativement le taux de succès de la procédure au détriment de réduire la sensibilité dans la détection d'une latéralisation de la sécrétion. Plusieurs raisons expliquent l'apport positif de l'ACTH sur le taux de succès: elle facilite le cathétérisme de la veine surrenalienne droite en la surenchérisant en cortisol. En effet, cette dernière peut fréquemment voir son taux de cortisol être dilué par une artère hépatique accessoire ce qui fausse les dosages. Enfin, la stimulation par l'ACTH minimise les variations circadiennes de la sécrétion surrenalienne.

Pendant longtemps, l'ACTH a aussi été considérée comme bénéfique dans la recherche de latéralisation de la sécrétion dans le cas d'un adénome surrenalien en augmentant la sécrétion de celui-ci. En réalité, seulement 50% des adénomes répondent à la stimulation d'ACTH. Ainsi dans 50% des cas, l'adénome ne répondant pas à l'ACTH ne verra pas sa sécrétion d'aldostérone augmenter d'une part, et d'autre part, la glande surrenale controlatérale saine répondra et augmentera sa sécrétion d'aldostérone amenant le CVS à interpréter de manière erronée une absence de latéralisation⁽²⁷⁾⁽²⁴⁾. Le travail de l'équipe de Harvey & al.⁽²⁸⁾ illustre bien l'apport bénéfique de la stimulation d'ACTH sur la réussite du CVS : le succès bilatéral n'est atteint que chez 21% des cas lorsque l'examen est réalisé sans bolus d'ACTH, et dans 44% des cas lors de la stimulation, ceci en sachant que l'index de sélectivité est plus strict (>3 à >5). Selon l'équipe de Panda Elliott & al.⁽¹⁹⁾, qui passe en revue plus de 220 procédures, on observe 46% de succès bilatéral sans stimulation à l'ACTH mais 82% lors de son utilisation. De multiples autres études tendent à montrer un bénéfice net de l'ACTH sur le taux de succès⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾. Le recours à l'ACTH va donc dépendre de la balance entre l'augmentation de la sélectivité du CVS d'une part, et la diminution de la sensibilité de détection d'une latéralisation,

d'autre part. Au CHUV, elle n'est actuellement pas réalisée, par crainte d'augmenter le taux de faux négatifs et de rater des sécrétions latéralisées. Il est également important de souligner que la pré-stimulation montre certes une augmentation de la sélectivité de l'AVS mais qu'il y a actuellement aucune évidence prouvant un impact réel sur l'outcome clinique en comparaison avec un CVS sans pré-stimulation⁽³¹⁾.

- **Le dosage des métanéphrines plasmatiques** dans le sang veineux surrenalien en lieu et place du cortisol permettrait une meilleure évaluation de la sélectivité du CVS⁽³²⁾. Ceci étant principalement dû au fait que ces métabolites sont sécrétés de manière continue, sans variations circadiennes contrairement au cortisol. De plus, grâce à leur courte demi-vie, leur concentration dans le sang périphérique est très basse comparé à celle du sang sortant des veines surrenaliennes, ce qui permet une plus haute sélectivité (jusqu'à 6 fois plus élevée qu'avec le cortisol). Ce dosage s'avère particulièrement utile lorsque le CVS est réalisé sans pré-stimulation à l'ACTH, évitant ainsi le recours à la mesure du cortisol et à ses variations circadiennes. Cette mesure des métanéphrines est une méthode très récente, encore peu utilisée par la plupart des centres, mais qui montre de gros avantages par rapport à la mesure du cortisol pour l'évaluation de la sélectivité du cathétérisme, ce qui fait d'elle un excellent candidat pour l'avenir. Au CHUV, le recours à ces mesures est en cours de réalisation.

- **La mesure intra-procédurale du cortisol (IPCM)** consiste en une mesure directe du cortisol pendant la procédure qui permet de pallier le risque d'échec dès lors que le succès bilatéral n'est pas atteint du premier coup. Cela permet l'évaluation « en direct » du placement correct du cathéter dans la veine d'intérêt. Son bénéfice sur le taux de succès (augmentation de 20%) a déjà été clairement montré par plusieurs équipes aux USA, en Italie et en Allemagne⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾. L'inconvénient principal de cette procédure était initialement le taux de complications un peu plus élevé qui avait été relevé lors de ces premières utilisations. En effet, les premiers IPCM étaient réalisés à distance d'environ 2 heures de la procédure, de par la nécessité d'envoyer un échantillon au laboratoire et d'attendre le résultat par téléphone. Pendant tout ce temps, le patient restait en salle d'examen, avec la persistance du matériel interventionnel en place qui menait à des taux plus élevés de complications. Les dernières études ont pourtant eu recours à des analyseurs portables directement en salle d'examen, offrant un résultat entre 0-20 minutes. Ainsi le taux de complications est revenu à la normale.

De plus, en terme de coûts, il faut savoir qu'ajouter un IPCM à un CVS lorsque le CVS seul aurait été un succès (60% des cas) représente une majoration des coûts d'environ 160CHF seulement. Ceci à mettre en perspective avec le fait qu'un CVS sans recours à l'IPCM est raté dans environ 40-50% des cas et de ce fait nécessite le recours à un second examen de CVS qui représente environ 3000-5000CHF. Au total on considère que d'utiliser l'IPCM à chaque examen de CVS, représente une économie d'environ 1500CHF tous les deux CVS réalisés⁽³⁴⁾. En plus des coûts, le second examen

demande pour la seconde fois la mobilisation d'un radiologue, d'une salle de radiologie et d'une équipe de soins. L'IPCM est donc un outil très efficace pour augmenter le succès du CVS et devrait être envisagé au CHUV dans un futur proche.

- L'utilisation de l'**angio-CT-Scanner** lors de la procédure du CVS est une technique actuellement pratiquée au CHUV depuis 2 à 3 ans qui consiste à obtenir une acquisition au CT-Scanner haute résolution au moment du placement du cathéter dans les veines surrenaliennes. Ainsi, cela permet d'avoir une image anatomique et tridimensionnelle et permet de confirmer au radiologue si le cathéter est correctement placé dans une veine surrenalienne. Elle permet une augmentation du taux de succès du CVS, particulièrement lors du cathétérisme de la veine surrenalienne droite⁽³⁶⁾.

- **L'expérience du radiologue** et le nombre de procédures réalisées ont été prouvées comme étant directement liées au succès de la procédure par de nombreuses études. Dans la plupart des centres, on observe une courbe d'apprentissage avec une augmentation régulière du succès au fil des ans. Au CHUV, entre 2009 et 2012, l'apprentissage du radiologue est net, le taux de succès passant ainsi d'environ 40% à environ 75% entre les années 2012 et 2013.

Pour conclure, il est rassurant que le taux de succès du CVS au CHUV reste plus ou moins dans les normes en comparaison aux autres pays. Il faut néanmoins évaluer, dans un futur proche, l'éventuel recours à de nouvelles procédures pour permettre une augmentation du succès. L'IPCM ainsi que la mesure des métanéphrines semblent être les mesures les plus prometteuses dans ce but.

7.2 Discordances

Dans notre étude, 54% des résultats d'examens d'imagerie standard et de CVS ont montré une discordance et auraient ainsi pu mener à des traitements inappropriés à la pathologie du patient. Des proportions en moyenne plus basses ont été répertoriées dans la littérature, variant ainsi entre 30-50%. La revue systématique de Kempers & al.⁽¹¹⁾, qui passe en revue une quarantaine d'étude, plus de 950 patients et évalue le taux de discordance à 37.8%, demeure l'article de référence. Les discordances sont généralement attribuées aux faux-positifs ou aux faux-négatifs de l'imagerie standard. En effet, comme mentionné plus haut, l'imagerie standard peut fréquemment détecter des adénomes non sécrétant ou manquer des petits adénomes sécrétant. En partant du principe que le CVS a une sensibilité très élevée (proche de 100%), il est évident que la responsabilité des discordances est imputée en majorité au manque de spécificité et de sensibilité de l'imagerie standard. Il faut cependant prendre des précautions en parlant de la sensibilité si élevée du CVS. En effet, il est très difficile d'évaluer le taux de faux-négatifs de cet examen, qui nécessiterait l'examen histologique des glandes surrenaliennes dans les cas où le CVS aurait démontré une absence de latéralisation. Or, étant considéré comme étalon-or, lorsqu'il y a absence de latéralisation, aucune chirurgie n'est pratiquée, ainsi les faux-négatifs sont impossibles à évaluer. Pour les faux-positifs, plusieurs études ont pu

évaluer leur taux, étant donné qu'un CVS montrant une latéralisation mènera à une résection chirurgicale et rendra ainsi possible un contrôle histologique et l'évaluation du taux de faux-positifs. Ainsi, la spécificité est aisément mesurable mais la sensibilité l'est nettement moins.

Toujours selon Kline & al., l'imagerie standard, en plus du manque de sensibilité et spécificité intrinsèque à l'examen, manquerait de rigueur dans l'approche diagnostique dans la plupart des centres, ce qui mènerait à péjorer l'interprétation de leur résultats. D'autres études montrent une diminution importante des faux-positifs et faux-négatifs de l'imagerie standard en ayant recours à de nouveaux CT-Scanner ayant une résolution spatiale nettement plus élevée.

Finalement, l'intérêt même du recours à l'imagerie standard dans la prise en charge diagnostique des HAP est même remis en question par certaines équipes. Selon eux, un HAP confirmé par le laboratoire et les analyses biochimiques périphériques ne nécessiterait pas forcément le premier débrouillage par l'imagerie standard, étant donné que dans tous les cas de figures, le dernier mot reviendra au CVS.

Cependant, le recours à l'imagerie standard est encore utile dans plusieurs situations. Par exemple, dans les centres qui n'ont pas la possibilité matérielle d'effectuer un CVS. Aussi, comme il a été dit plus haut, l'imagerie standard a son rôle dans la planification spatiale d'une éventuelle intervention chirurgicale, bien qu'une telle indication pourrait être réalisée après le CVS et ainsi ne pas influencer le diagnostic. Une indication à l'imagerie standard prend aussi toute son importance lorsque pour diverses raisons, un CVS n'est pas réalisable chez un patient, ou encore lorsque le CVS n'est pas réussi. Cette dernière indication pourrait cependant être caduque si l'utilisation de procédure (voir plus haut) comme l'IPCM par exemple, permettrait d'augmenter le succès du CVS à quasi 100%. Finalement, il ne faut pas oublier que dans de très rares cas, le HAP peut être la conséquence d'un carcinome, dans quel cas une évaluation par l'imagerie standard initiale mènerait directement la patient à une intervention chirurgicale rapide, sans attendre l'examen de CVS. Ainsi, au CHUV, l'indication à une imagerie standard avant la réalisation d'un CVS est conservée.

Pour conclure, l'imagerie standard a encore quelques indications mais qui tendent à se raréfier du fait de l'amélioration possible du succès du CVS. À part ces exceptions, l'imagerie standard demeure ainsi en seconde position et ne doit jamais être une alternative au CVS lorsque celui-ci est réalisable.

7.3 Limites de l'étude

Notre étude présente certaines limitations dont voici les principales :

C'est une étude rétrospective basée sur les données cliniques des patients. Ainsi, chez certains patients, des données concernant par exemple les mesures ambulatoires de la pression artérielle (MAPA) n'ont pas pu être retrouvées dans les dossiers de notre établissement, souvent, en raison du fait qu'elles n'ont simplement pas été réalisées. Il sera nécessaire de réaliser une étude prospective par la suite avec

la mise en place d'un suivi strict du devenir des patients. Ainsi, nous pourrions palier à une autre limitation de cette étude qui est l'absence de suivi principalement en terme « d'outcome » thérapeutique entre les patients ayant été opérés et ceux ayant reçu uniquement un traitement médicamenteux. A l'aide d'un suivi à long terme, il serait possible de comparer l'outcome clinique avec le résultat d'interprétation du CVS et sa capacité à indiquer une chirurgie au bon patient.

C'est une étude basée sur un seul centre avec cependant un nombre significatif de patients participant à l'étude. Il serait toutefois intéressant, tant au niveau des hypertensiologues que des radiologues spécialisés dans la prise en charge de l'HAP, de se coordonner au niveau Suisse, ce qui permettrait d'agrandir le collectif de patient pour de prochains travaux.

Ce centre étant un établissement de référence, il est vraisemblable que les patients nous ayant été référés ne soient pas représentatifs de la plupart des patients souffrant d'un hyperaldostéronisme primaire.

Concernant les critères d'interprétation du succès du CVS, nous avons choisi un critère $\text{Cortisol}_{\text{surrénale}}/\text{cortisol}_{\text{VCI}} > 2$ qui peut être considéré comme trop laxo et donc faire augmenter le taux de succès de notre étude. Pour ce qui est des critères de latéralisation, au contraire nous avons choisi des critères stricts ($\text{aldostérone}_{\text{normaliséeGauche}}/\text{aldostérone}_{\text{normaliséeDroite}} > 5$) ce qui pourrait mener à baisser le taux de latéralisation et de ne pas effectuer une surrénalectomie chez un patient qui aurait dû en bénéficier. Ceci rejoint une problématique importante que nous tenons à mettre en évidence : parmi nos patients, certains ont été opérés en se basant sur des critères cliniques et sur une latéralisation claire de la sécrétion d'aldostérone au CVS tout en sachant qu'au sens strict d'interprétation du succès bilatéral, le CVS était considéré comme échoué chez eux. En effet, parmi les 30 patients opérés, 11 (37%) n'ont pas rempli les critères du succès bilatéral. Il ne serait donc pas absolument nécessaire d'avoir un succès bilatéral du CVS pour prendre une décision thérapeutique. Néanmoins, la définition du succès du CVS bilatéral est importante car elle permet d'éviter des décisions erronées dans certains cas où la latéralisation n'est pas nette.

Comme mentionné plus haut, certaines équipes utilisent un critère de définition de la latéralisation basé uniquement sur le cathétérisme de la veine surrénalienne gauche, ceci permettant d'éviter le geste complexe de cathétérisme de la veine droite. Ce critère est le suivant : $(A/C_G \text{ ou } D_{\text{glande saine}}) / (A/C_VCI)$. Il permet de prouver une latéralisation par le fait que si la glande qui sécrète se trouve du côté cathétérisé, le rapport sera élevé au delà de 1, et indiquera ainsi une sécrétion du côté du cathétérisé. Au contraire, si c'est le côté non cathétérisé qui sécrète, le rapport se trouvera effondré (< 0.1) en raison de la suppression de la glande cathétérisée.

8. Conclusion

Cette étude rétrospective confirme qu'il est indispensable d'avoir recours au CVS dans la différenciation des deux formes les plus fréquentes d'HAP afin d'orienter le patient vers le meilleur traitement. Le CVS demeure une procédure difficile dans sa réalisation, nécessite un opérateur expérimenté et présente un succès dans 60% des cas (succès bilatéral) au CHUV. Les paramètres comme un IMC élevé et le sexe masculin sont favorables au succès de la procédure. L'IMC et le sexe pourraient influencer la taille ou le diamètre des veines surrenaliennes, facilitant ainsi leur cathétérisme.

En comparant les résultats de l'imagerie avec ceux du CVS, nous observons un taux de discordance dans plus de 50% des cas. Ceci témoigne fortement en faveur de la nécessité d'avoir recours à l'examen de CVS dans la prise en charge de ces patients afin d'éviter de leur prodiguer un traitement inapproprié. En effet, en se basant uniquement sur l'imagerie standard, 43% des patients auraient été éligibles à une sanction chirurgicale inadéquate, et 10% auraient été traités par un traitement médicamenteux en présence d'une sécrétion latéralisée.

Plusieurs procédures pourraient être mises en places à l'avenir afin d'améliorer le succès du CVS comme la mesure des métanéphrines plasmatiques ou le recours à une mesure intra-procédurale du cortisol qui permettrait un ajustement « en direct » du cathéter lors de la procédure.

Pour terminer, un consensus sur les critères d'interprétations et la réalisation du CVS accepté par les différents centres réalisant cet examen fait partie intégrante des objectifs futurs dans la prise en charge de l'HAP.

9. Références bibliographiques

1. Galati S-J, Hopkins SM, Cheesman KC, Zhuk RA, Levine AC. Primary aldosteronism: emerging trends. *Trends Endocrinol Metab TEM*. 2013 Sep;24(9):421–30.
2. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Dec 5;48(11):2293–300.
3. Ferrari P, Shaw SG, Nicod J, Saner E, Nussberger J. Active renin versus plasma renin activity to define aldosterone-to-renin ratio for primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2004 Feb;22(2):377–81.
4. Rossi GP, Barisa M, Belfiore A, Desideri G, Ferri C, Letizia C, et al. The aldosterone-renin ratio based on the plasma renin activity and the direct renin assay for diagnosing aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens*. 2010 Sep;28(9):1892–9.
5. Stowasser M, Gordon RD. The Renaissance of Primary Aldosteronism: What Has it Taught Us? *Heart Lung Circ*. 2013 Feb 8;

6. Rossi GP, Seccia TM, Palumbo G, Belfiore A, Bernini G, Caridi G, et al. Within-patient reproducibility of the aldosterone: renin ratio in primary aldosteronism. *Hypertension*. 2010 Jan;55(1):83–9.
7. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med*. 2009 Jun 2;150(11):776–83.
8. Al M-EM et. Hyperaldostéronisme primaire sur adénome ou hyperplasie de la surrénale : opérer ou non ? *Rev Médicale Suisse*. 2013 Sep 11;397(30):1633–8.
9. Ishidoya S, Kaiho Y, Ito A, Morimoto R, Satoh F, Ito S, et al. Single-center outcome of laparoscopic unilateral adrenalectomy for patients with primary aldosteronism: lateralizing disease using results of adrenal venous sampling. *Urology*. 2011 Jul;78(1):68–73.
10. Young WF, Stanson AW. What are the keys to successful adrenal venous sampling (AVS) in patients with primary aldosteronism? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Jan;70(1):14–7.
11. Kempers MJE, Lenders JWM, van Outheusden L, van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Hermus ARMM, et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med*. 2009 Sep 1;151(5):329–37.
12. Anagnostis P, Karagiannis A, Tziomalos K, Kakafika AI, Athyros VG, Mikhailidis DP. Adrenal incidentaloma: a diagnostic challenge. *Horm Athens Greece*. 2009 Sep;8(3):163–84.
13. Cho YY, Suh S, Joung JY, Jeong H, Je D, Yoo H, et al. Clinical characteristics and follow-up of Korean patients with adrenal incidentalomas. *Korean J Intern Med*. 2013 Aug 21;28(5):557–64.
14. Mathur A, Kemp CD, Dutta U, Baid S, Ayala A, Chang RE, et al. Consequences of adrenal venous sampling in primary hyperaldosteronism and predictors of unilateral adrenal disease. *J Am Coll Surg*. 2010 Sep;211(3):384–90.
15. Sarlon-Bartoli G, Michel N, Taieb D, Mancini J, Gonthier C, Silhol F, et al. Adrenal venous sampling is crucial before an adrenalectomy whatever the adrenal-nodule size on computed tomography. *J Hypertens*. 2011 Jun;29(6):1196–202.
16. Kline GA, Harvey A, Jones C, Hill MH, So B, Scott-Douglas N, et al. Adrenal vein sampling may not be a gold-standard diagnostic test in primary aldosteronism: final diagnosis depends upon which interpretation rule is used. Variable interpretation of adrenal vein sampling. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(4):1035–43.
17. Küpers EM, Amar L, Raynaud A, Plouin P-F, Steichen O. A clinical prediction score to diagnose unilateral primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Oct;97(10):3530–7.
18. Sze WCC, Soh LM, Lau JH, Reznik R, Sahdev A, Matson M, et al. Diagnosing unilateral primary aldosteronism - comparison of a clinical prediction score, computed tomography and adrenal venous sampling. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jul;81(1):25–30.
19. Elliott P, Holmes DT. Adrenal vein sampling: Substantial need for technical improvement at regional referral centres. *Clin Biochem*. 2013 Apr 16;
20. Magill SB, Raff H, Shaker JL, Brickner RC, Knechtges TE, Kehoe ME, et al. Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Mar;86(3):1066–71.
21. JOHNSTONE FR. The suprarenal veins. *Am J Surg*. 1957 Oct;94(4):615–20.

22. Monkhouse WS, Khalique A. The adrenal and renal veins of man and their connections with azygos and lumbar veins. *J Anat.* 1986 Jun;146:105–15.
23. Patel SM, Lingam RK, Beaconsfield TI, Tran TL, Brown B. Role of Radiology in the Management of Primary Aldosteronism. *Radiographics.* 2007 Jul 1;27(4):1145–57.
24. Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2005 Oct;25 Suppl 1:S143–158.
25. Rossi GP, Sacchetto A, Chiesura-Corona M, De Toni R, Gallina M, Feltrin GP, et al. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3):1083–90.
26. Bouhanick B, Delchier M-C, Fauvel J, Rousseau H, Amar J, Chamontin B. Is it useful to repeat an adrenal venous sampling in patients with primary hyperaldosteronism? *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2013 Apr 20;
27. Rossi GP, Ganzaroli C, Miotto D, De Toni R, Palumbo G, Feltrin GP, et al. Dynamic testing with high-dose adrenocorticotrophic hormone does not improve lateralization of aldosterone oversecretion in primary aldosteronism patients. *J Hypertens.* 2006 Feb;24(2):371–9.
28. Harvey A, Kline G, Pasiaka JL. Adrenal venous sampling in primary hyperaldosteronism: comparison of radiographic with biochemical success and the clinical decision-making with “less than ideal” testing. *Surgery.* 2006 Dec;140(6):847–853; discussion 853–855.
29. Espiner EA, Ross DG, Yandle TG, Richards AM, Hunt PJ. Predicting surgically remedial primary aldosteronism: role of adrenal scanning, posture testing, and adrenal vein sampling. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Aug;88(8):3637–44.
30. Harvey A, Pasiaka JL, Kline G, So B. Modification of the protocol for selective adrenal venous sampling results in both a significant increase in the accuracy and necessity of the procedure in the management of patients with primary hyperaldosteronism. *Surgery.* 2012 Oct;152(4):643–649; discussion 649–651.
31. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JWM, Naruse M, Plouin PF, et al. An Expert Consensus Statement on Use of Adrenal Vein Sampling for the Subtyping of Primary Aldosteronism. *Hypertension.* 2014 Jan 1;63(1):151–60.
32. Dekkers T, Deinum J, Schultzekool LJ, Blondin D, Vonend O, Hermus ARRM, et al. Plasma Metanephrine for Assessing the Selectivity of Adrenal Venous Sampling. *Hypertension.* 2013 Dec 1;62(6):1152–7.
33. Reardon MA, Angle JF, Abi-Jaoudeh N, Bruns DE, Haverstick DM, Matsumoto AH, et al. Intraprocedural cortisol levels in the evaluation of proper catheter placement in adrenal venous sampling. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* 2011 Nov;22(11):1575–80.
34. Rossi E, Regolisti G, Perazzoli F, Negro A, Grasselli C, Santi R, et al. Intraprocedural Cortisol Measurement Increases Adrenal Vein Sampling Success Rate in Primary Aldosteronism. *Am J Hypertens.* 2011 Dec 1;24(12):1280–5.
35. Betz MJ, Degenhart C, Fischer E, Pallauf A, Brand V, Linsenmaier U, et al. Adrenal vein sampling using rapid cortisol assays in primary aldosteronism is useful in centers with low success rates. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2011 Aug;165(2):301–6.

36. Onozawa S, Murata S, Tajima H, Yamaguchi H, Mine T, Ishizaki A, et al. Evaluation of right adrenal vein cannulation by computed tomography angiography in 140 consecutive patients undergoing adrenal venous sampling. *Eur J Endocrinol.* 2014 Mar 8;170(4):601–8.