

**UNIVERSITÉ DE NANTES**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année : 2021

N° 2021-73

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE

par

Timothée VIGNAUD

---

Présentée et soutenue publiquement le 11 juin 2021

---

**SURRÉNALECTOMIE POUR ADÉNOME DE CONN : ÉTUDE FRANÇAISE  
RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE ÉVALUANT LES RÉSULTATS DE LA  
CHIRURGIE ET ÉTUDE PROSPECTIVE BICENTRIQUE ÉVALUANT LES  
MODIFICATIONS DE RIGIDITÉ ARTÉRIELLE APRÈS CHIRURGIE.**

---

Président : Monsieur le Professeur Antoine HAMY

Directeur de thèse : Professeur Eric MIRALLIÉ

Membres du Jury :      Professeur Marc-David LECLAIR  
                                 Docteur Delphine DRUI  
                                 Docteur Manuel THÉRY



## REMERCIEMENTS (chronologique)

A mes grands-parents, pardon pour ces études trop longues dont vous n'aurez pu voir la fin. J'aime à croire que vous continuez de m'accompagner.

A mes parents, mon frère et ma sœur : je ne serai bientôt plus étudiant !

A Anne-Laure, Héloïse, Apolline, celles et ceux qui viendront peut-être : merci de m'avoir toujours suivi et accompagné dans les tours et détours que j'ai voulu emprunter. Faire la route avec vous rend la destination secondaire.

Aux Professeurs Jean-Claude Chottard, François Amblard, Jean-Christophe Thalabard, et à tous les enseignants de la filière Médecine-Sciences pour l'université Paris Descartes, pour avoir su m'embarquer dans cette belle aventure de formation précoce à la recherche.

A Manuel Théry, Laurent Blanchoin, Laetitia Kurzawa et toute l'équipe du laboratoire « Physics of Cytoskeleton and Morphogenesis » pour avoir gardé contact au-delà de mes trois ans au laboratoire et pour l'amitié que nous partageons aujourd'hui.

A Alain Beauchet et Philippe Aegerter, pour m'avoir accueilli, transmis un peu de votre passion pour les statistiques, et permis de me mettre sur les rails de la chirurgie.

A tout le service de chirurgie oncologique, digestive et endocrinienne : Sylvie Métairie, Juliette Podevin, Cécile Caillard, Carine Korkmaz, Claire Blanchard, Emilie Duchalais, Nicolas Regenet, le Professeur Guillaume Meurette et le Professeur Eric Mirallié. Aux assistants et chefs de cliniques qui m'ont accompagné : Myriam Noailles, Guénolé Simon, Tristan Greilsamer, Marie Montrichard (de), Aurélie Aumont, Arnaud Sans. Vous m'avez vu devenir interne et père en quelques mois et accompagné depuis mes premiers « blocs » : merci de tout ce que vous m'avez transmis et appris au fil de ces quatre ans.

Au Professeur Marc-David Leclair, Audrey Guinot, Stéphan de Napoli Cocci, Caroline Camby, Sébastien Faraj et Thomas Loubersac pour la rigueur, la bienveillance, l'autodérision, le sens de l'effort et du dépassement de soi que vous avez su me transmettre au cours de mon semestre avec vous. Pour avoir su me redonner un bel élan quand il pouvait venir à manquer. Je n'oublierai pas l'essentiel : se méfier, se méfier, se méfier ! Au Professeur Antoine Hamel, à Emmanuelle Mayrargue et Antoine Chalopin pour quelques moments inoubliables pendant nos gardes partagées.

A Emilie Thibaudeau et Frédéric Dumont, pour votre accueil bienveillant et familial, pour l'autonomie que vous m'avez laissée et la confiance que vous m'avez faite dès ma deuxième année, pour la bonne humeur communicative dont vous faites preuve et la passion de la chirurgie qui vous anime, pour avoir continué de répondre présents après mon départ, en d'autres circonstances moins réjouissantes.

Au Professeur Antoine Hamy, au Professeur Emilie Lermite, à Stéphanie Mucci, Aurélien Venara, Paul Le Naoures, Julien Barbieux, Romain Jaouen, Christine Casa pour m'avoir accueilli comme l'un de leurs internes pendant 6 mois. Je garde un excellent souvenir de mon passage parmi vous (et n'ai plus jamais fait de faute d'orthographe à « gélule »).

Au Professeur Jérôme Rigaud et à Ismaël Chelghaf, pour leur accompagnement privilégié pendant mon semestre d'urologie, pour leur gentillesse, leur disponibilité, leur bienveillance et leur patience. Pour m'avoir fait découvrir et apprécié l'endoscopie.

Au service de chirurgie digestive de la Roche-sur-Yon, où j'ai pu découvrir la sérénité d'un centre départemental hospitalier. A Michel Comy pour son enseignement parfois digressif, toujours pédagogique, pour son souci de la transmission et de l'autonomisation, sa disponibilité et son incarnation d'un investissement sans faille au service des patients. A Benoit Kerviler (de) pour son accompagnement amical et discret pendant ce semestre.

Au service de chirurgie vasculaire de la Roche-sur-Yon, Olivier Maret, Yann Le Paul, Philippe Poirier et Pierre-Alexandre Vent, que je découvre seulement et qui m'ont laissé le temps que je peinais à trouver jusque-là pour finaliser ce travail. Je suis sûr que ce semestre tiendra ses promesses.

Au Professeur Guillaume Meurette pour son accompagnement attentif dans la mise en place de l'option de chirurgie endoscopique.

A mes cointernes au cours de ces quatre années : Samuel, Jean-Marie, Marie, Maxime, Clémentine, Antoine, Racky, Hortense, Ianis, Cyrille, My-Van, David, Anne, Camille, Elodie T, Pierre, Elodie P, Quitterie, Marion, Fabienne, Arthur, Camille, Quentin, Corentin, Victoria, Lucas, Laura, Thomas, Marc, Cyprien, Jeanne, Lauriane, Ylan et Louis-Marie. Vous savez mon amitié et nos liens tissés au cours de nos heures de labeur partagé. J'espère que nos chemins se croiseront encore.

A tous mes collègues côtoyés au quotidien depuis quatre ans, que je n'ai pas la place de citer ici.

Au Professeur Hamy et à Cécile Caillard pour leur participation active et consciencieuse à l'inclusion des patients dans notre étude s'intéressant à la rigidité artérielle.

Aux membres du bureau de l'association francophone de chirurgie endocrinienne pour m'avoir permis d'utiliser les données de la base Eurocrine® et pour le recueil long et laborieux consenti par chacun des centres participants.

Au Professeur Eric Mirallié, pour son oreille disponible pour qui parvient à l'attraper, sa bienveillance, son dynamisme et sa franchise. Pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse et proposé un sujet. Pour toutes ses phrases répétées au bloc opératoire et qui m'accompagneront au quotidien pour le restant de mes jours.

Au Docteur Delphine Drui, Docteur Manuel Théry, Professeur Marc-David Leclair, Professeur Antoine Hamy et Professeur Eric Mirallié pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membres de mon jury de thèse.

# SOMMAIRE

<b>I.</b>	<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>7</b>
1.	BREFS RAPPELS.....	7
A.	LES SURRÉNALES .....	7
B.	VOIES DE SYNTHÈSES DES HORMONES STÉROÏDES.....	7
C.	LE SYSTÈME RÉNINE ANGIOTENSINE ALDOSTÉRONÉ .....	8
D.	HYPERALDOSTÉRONISME PRIMAIRE (PA).....	10
2.	UN PEU D'HISTOIRE – PROBLÉMATIQUES ACTUELLES.....	14
A.	Description de l'hyperaldostéronisme primaire.....	14
B.	Caractérisation clinique et première large série rétrospective.....	17
C.	Ajout de la rénine aux critères diagnostiques .....	17
D.	Localisation du côté coupable avant chirurgie .....	18
E.	Pourquoi opérer ?.....	19
F.	Objectifs de la thèse .....	22
<b>II.</b>	<b>UNILATERAL ADRENALECTOMY FOR PRIMARY ALDOSTERONISM: A TEN-YEAR RETROSPECTIVE MULTICENTRIC COHORT STUDY FROM THE FRENCH ENDOCRINE SURGERY ASSOCIATION (AFCE) AND THE EUROPEAN SURGICAL REGISTRY FOR ENDOCRINE TUMOURS (EUROCRINE®). .....</b>	<b>23</b>
<b>III.</b>	<b>PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DE L'HYPERALDOSTÉRONISME PRIMAIRE AVEC ADÉNOME DE CONN ET MODIFICATION DE LA RIGIDITÉ ARTÉRIELLE (ESTIMÉE PAR LE DISPOSITIF POPMETRE®).....</b>	<b>33</b>
<b>IV.</b>	<b>REFERENCES.....</b>	<b>40</b>
<b>V.</b>	<b>ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>45</b>
<b>VI.</b>	<b>ANNEXES .....</b>	<b>46</b>



# I. INTRODUCTION

## 1. BREFS RAPPELS

Il ne s'agit pas ici de paraphraser de façon extensive des ouvrages de référence mais d'apporter le minimum d'informations nécessaires à la compréhension et à la mise en perspective des résultats présentés. Il s'agit pour l'essentiel des points clés des recommandations conjointes de 2016 de la Société Française d'Endocrinologie (SFE), de la Société Française d'HyperTension Artérielle (SFHTA) et de l'Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne (AFCE). Les aspects physiologiques et physiopathologiques de l'hyperaldostéronisme primaire sont issus du Traité de Chirurgie Endocrinienne. (1–10) Le lecteur avide de connaissances pourra s'y référer.

### A. LES SURRÉNALES

Il s'agit de glandes endocrines rétro-péritonéales paires et non parfaitement symétriques. Elles mesurent quelques centimètres et une surrénale normale pèse en moyenne 5-6 g. La surrénale droite s'applique sur le pôle supérieur du rein droit, la gauche sur le pédicule du rein gauche.

Leur vascularisation artérielle est assurée par de nombreux pédicules courts et multidirectionnels pouvant naître de l'aorte, des artères phrénique et rénale homolatérales. Leur drainage veineux repose en revanche sur une veine principale qui s'abouche, en situation modale, dans la veine cave supérieure pour la surrénale droite et dans la veine rénale gauche pour la surrénale gauche. (Figure 1)

Leur structure interne se compose d'une zone centrale (médullosurrénale) et d'un cortex (corticosurrénale). La corticosurrénale se subdivise en trois couches concentriques (du centre vers la périphérie) : zone réticulée, zone fasciculée, et zone glomérulée.

Les cellules de chaque couche sont responsables de la sécrétion d'hormones particulières :

- L'adrénaline et la noradrénaline au sein de la médullosurrénale
- Les androgènes par la zone réticulée
- Les glucocorticoïdes par la zone fasciculée
- Les minéralocorticoïdes par la zone glomérulée.

### B. VOIES DE SYNTHÈSES DES HORMONES STÉROÏDES

Au sein de la surrénale, en fonction de l'arsenal enzymatique exprimé par les cellules des différentes couches, différentes hormones vont pouvoir être synthétisées et secrétées.

Le substrat initial est le cholestérol. Dans le cas de l'aldostérone, les cellules de la zone glomérulée n'expriment pas de 17 $\alpha$ -hydroxylase (codée par le gène CYP17). Les voies de synthèse du cortisol et des androgènes se trouvent ainsi « bloquées ». L'expression de la 21 $\alpha$ -hydroxylase (gène CYP21), de la 11 $\beta$ -hydroxylase (gène CYP11B1) et de l'aldostérone synthase (gène CYP11B2) permettent de transformer successivement et respectivement la progestérone en 11-déoxycorticostérone, corticostérone et aldostérone. (Figure 2)

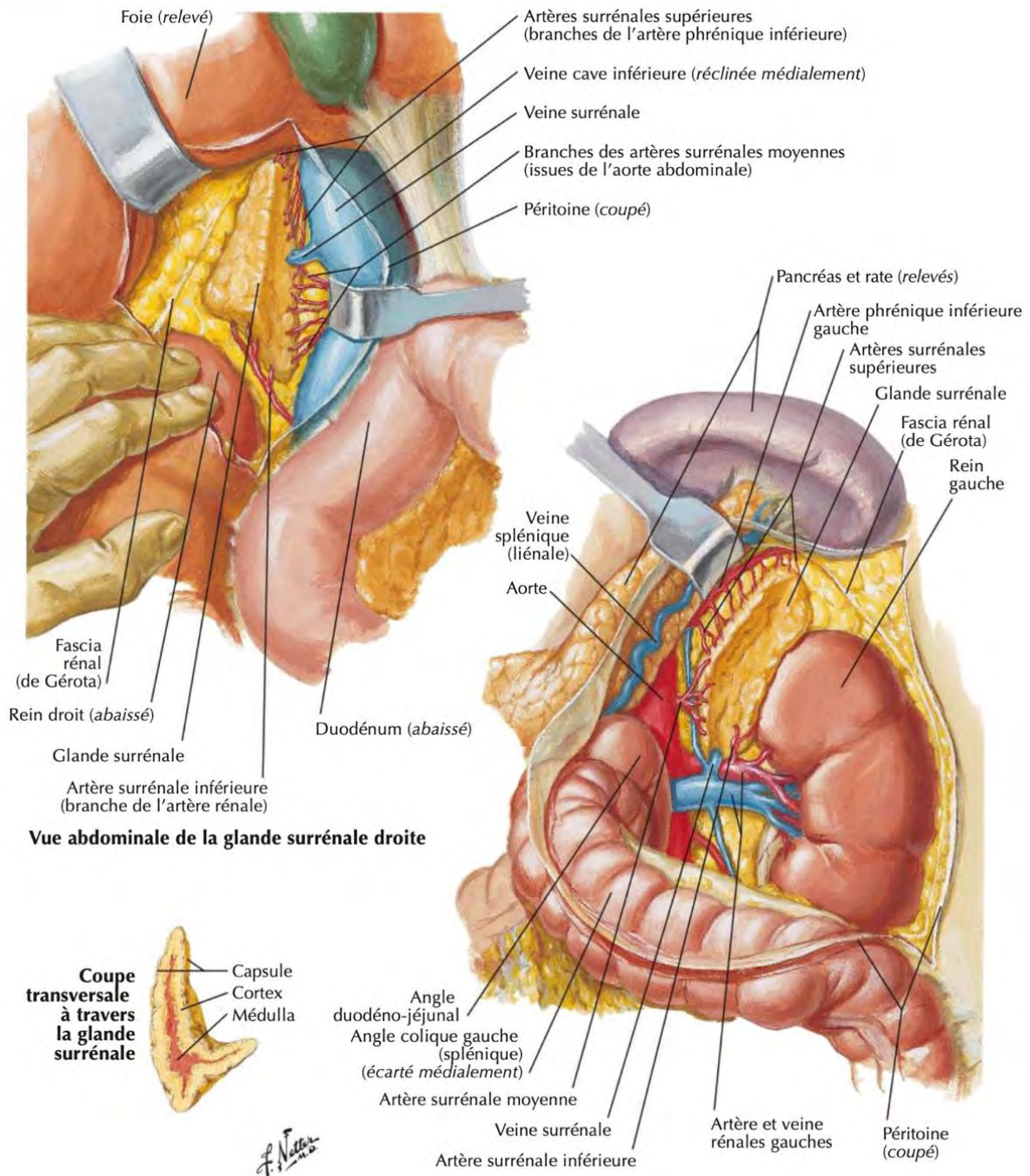


Figure 1 - Reins et glandes surrénales (10)

### C. LE SYSTÈME RÉNINE ANGIOTENSINE ALDOSTÉRONE

La boucle endocrinienne dans laquelle s'insère l'aldostérone est le système rénine, angiotensine et aldostérone. Les points de consignes de ce système sont la natrémie, la kaliémie, l'osmolarité et la volémie plasmatique intégrées par les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire (au sein du cortex rénal). Ces cellules sécrètent en réponse une quantité plus ou moins importante de rénine dans la circulation sanguine.

La rénine va prendre pour substrat l'angiotensinogène (sécrété par le foie et le tissu endothélial) et le convertir en angiotensine de type 1. L'angiotensine de type 1 va à son tour être transformée en angiotensine de type 2 sous l'action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).



L'angiotensine de type 2 va avoir de nombreuses actions concourant à l'augmentation de la pression artérielle. L'une d'entre elle est la stimulation de la sécrétion d'aldostérone. L'aldostérone libérée agira en retour sur le rein en permettant l'augmentation du nombre de canaux ioniques permettant de réabsorber le sodium des urines primitives au prix de l'excrétion urinaire de potassium, conduisant à une augmentation de la pression artérielle et une baisse de la kaliémie. Ces deux stimuli seront alors de nouveau intégrés par l'appareil juxtaglomérulaire pour adapter (diminuer en l'occurrence) la quantité de rénine produite. (Figure 3)

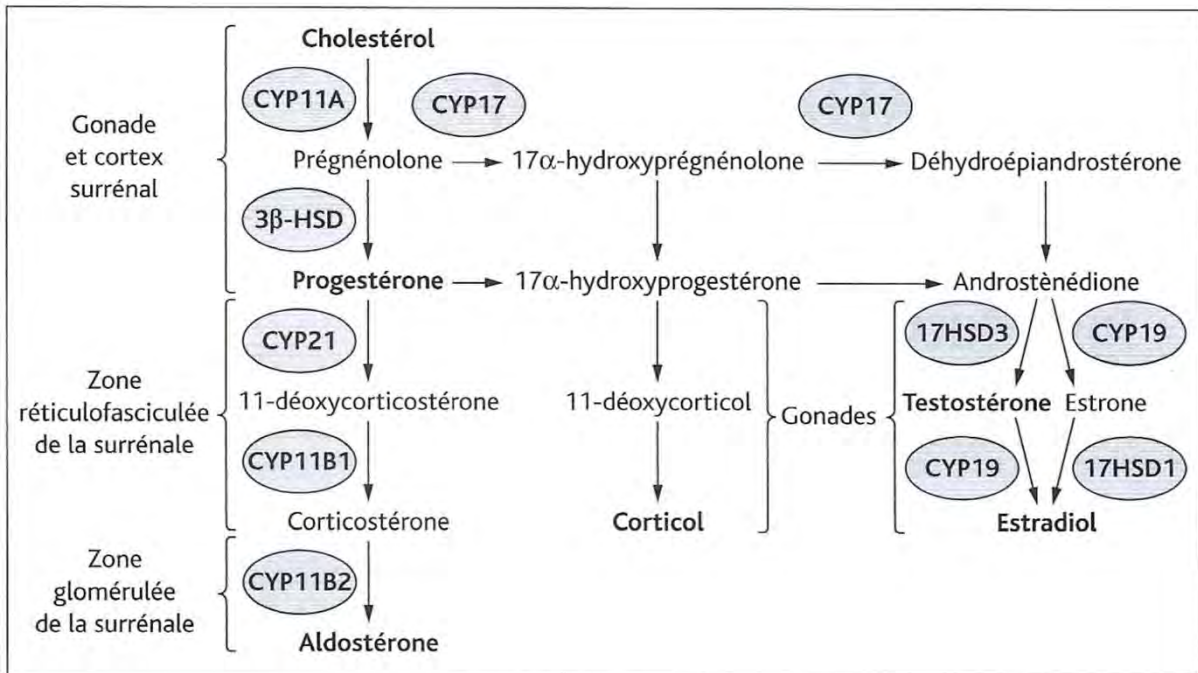


Figure 2 - Voie de synthèse des hormones stéroïdes(9)

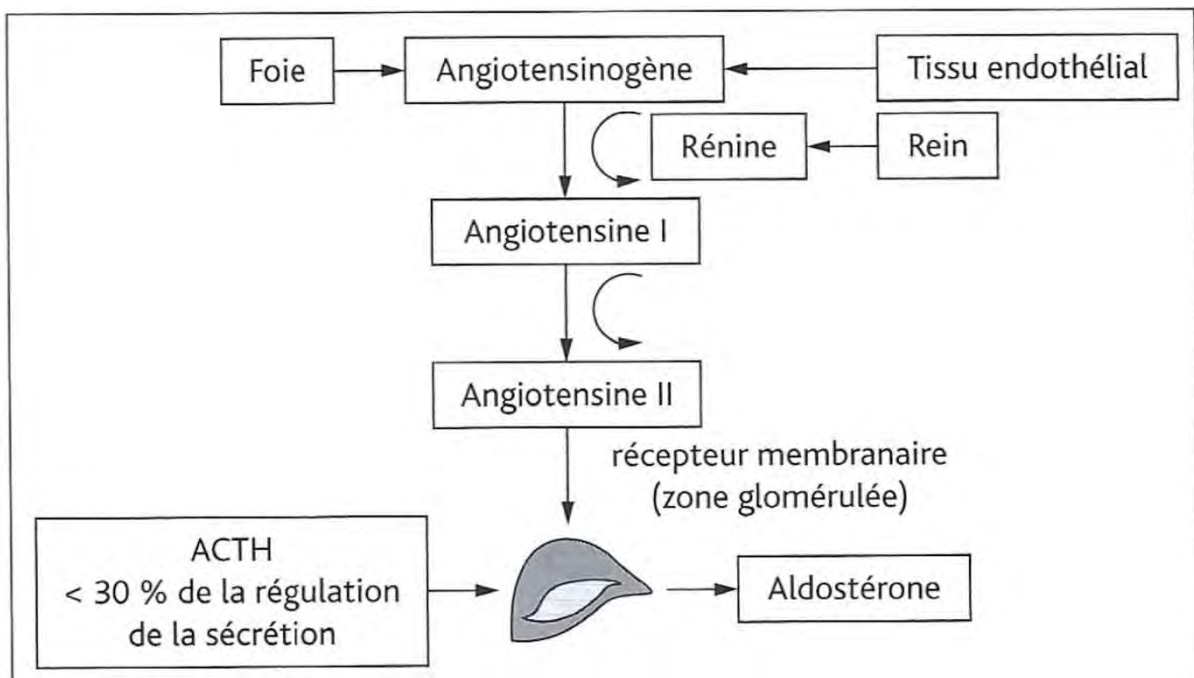


Figure 3 - Régulation de la sécrétion de l'aldostérone (9)

## D. HYPERALDOSTÉRONISME PRIMAIRE (PA)

On entend par hyperaldostéronisme primaire la situation dans laquelle la production d'aldostérone échappe au système de régulation normal décrit dans le paragraphe précédent pour s'autonomiser et être produite en excès. Le reste du système se trouve mis au repos par un rétrocontrôle permanent via les effets soutenus d'un niveau anormalement haut d'aldostérone.

La cause de cette hypersécrétion d'aldostérone peut être sporadique (cas le plus fréquent) sous la forme d'un adénome (tumeur bénigne) surrénalien sécrétant de l'aldostérone ou d'une hyperplasie bilatérale des surrénales. La distinction entre ces deux formes sera un enjeu majeur pour le choix entre un traitement chirurgical ou médicamenteux au long cours.

L'hyperaldostéronisme peut également s'inscrire dans une des quatre formes familiales décrites à ce jour. Les formes familiales doivent être recherchées devant des patients avec des formes de découverte précoce (avant l'âge de 20 ans), ou présentant une histoire familiale d'hyperaldostéronisme primaire ou d'accident vasculaire cérébral avant l'âge de 40 ans(1).

### *Symptômes de l'hyperaldostéronisme primaire*

Les symptômes seront la conséquence de la conservation excessive de sodium au niveau du rein et de l'excrétion urinaire du potassium (hypertension et hypokaliémie principalement). Les symptômes devant conduire à suspecter un hyperaldostéronisme primaire sont résumés dans la Figure 4(2).

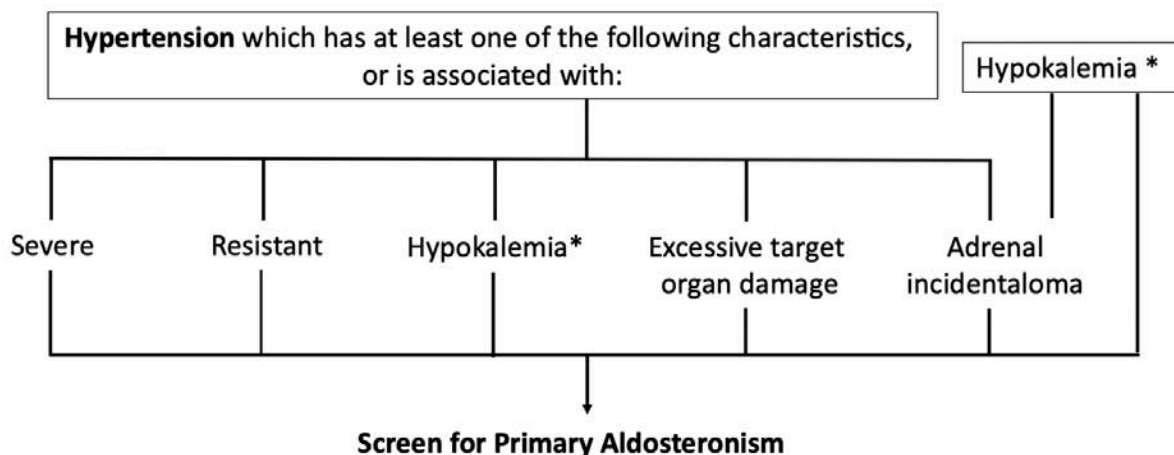


Figure 4 - Associations de manifestations cliniques et biologiques devant faire suspecter un hyperaldostéronisme primaire (2)

### *Confirmation du diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire*

La confirmation biologique reposera ensuite sur le dosage de l'aldostérone et de la rénine sur prélèvement veineux dans des conditions dites standardisées. Ces conditions visent à normaliser au maximum les autres stimuli qui pourraient perturber le système rénine-angiotensine-aldostérone.

Il s'agira de réaliser le prélèvement le matin, plus de 2 heures après le réveil, en position assise depuis 5 à 15 minutes, chez un patient avec une prise alimentaire normale de chlorure de sodium, dont la kaliémie aura été corrigée par des apports oraux suffisants, idéalement après arrêt des traitements antihypertenseurs et d'un éventuel traitement oestroprogestatif pouvant

interférer avec le système rénine angiotensine aldostérone (seuls pourront être maintenus au besoin les alpha bloquants, les inhibiteurs calciques, et l'amiloride)(3).

Les résultats permettront le calcul du rapport aldostérone/rénine (RAR) et de confirmer le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire. (Figure 5)

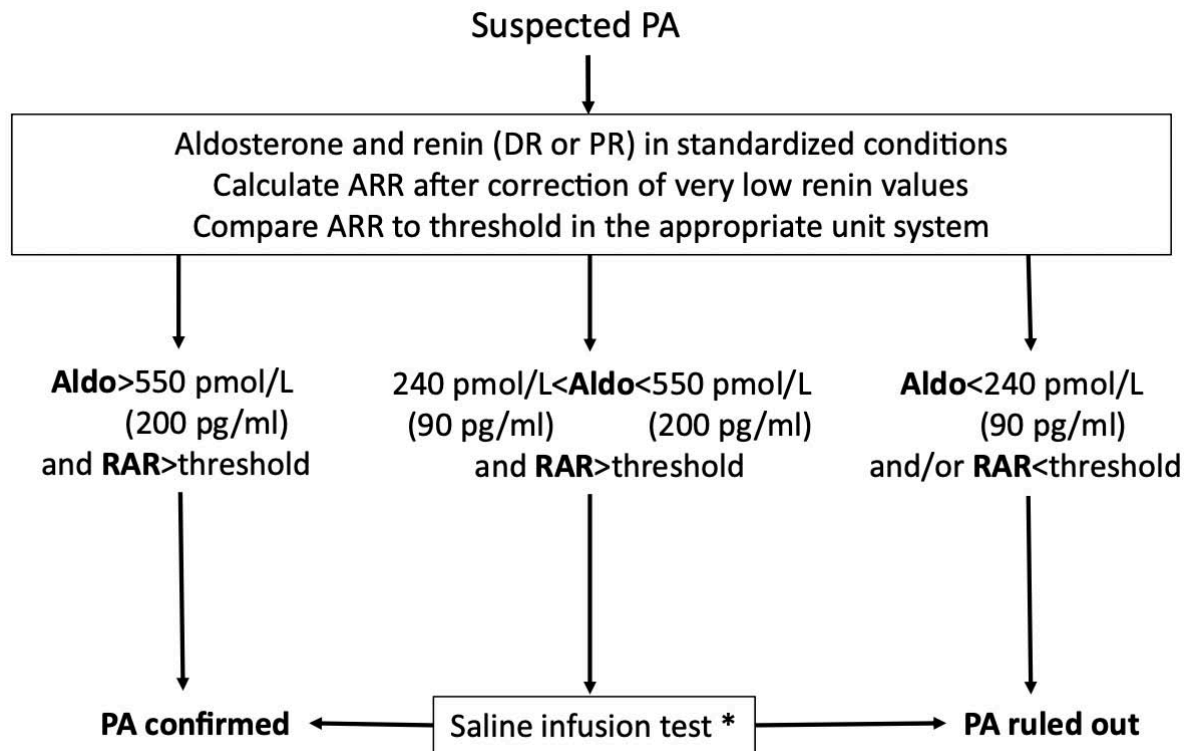


Figure 5 - Confirmation du diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire par dosage du ratio aldostérone/rénine en conditions standardisées (2)

Un taux suffisamment haut d'aldostérone et un RAR élevé permettent de confirmer le diagnostic, un taux bas d'aldostérone ou un RAR normal de l'exclure, la situation intermédiaire ou le RAR est élevé avec des valeurs discrètement augmentées d'aldostérone devront conduire à un test de perfusion (perfusion rapide de sérum salé isotonique devant conduire à une diminution suffisante du taux d'aldostérone plasmatique).

Le seuil diagnostique du RAR varie en fonction des unités et des laboratoires. Une harmonisation a été proposée pour homogénéiser les diagnostics et la littérature (Figure 6)(3).

Minimum ARR thresholds for considering primary aldosteronism in a patient explored in standard conditions, expressed in different unit systems and with direct renin set at a minimum of 5 mIU/L and PRA at a minimum of 0.2 ng/mL/h.

Renin	Direct renin (mIU/L)	Direct renin (pg/mL) 1 pg/mL = CmIU/L	Plasma renin activity (ng/mL/h)	Plasma renin activity (pmol/L/mn)
Aldosterone				
pmol/L	64	64 × C	830	70
pg/mL (=ng/L)	23	23 × C	300	25

Figure 6 - Seuil retenu pour le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire en fonction des unités et méthodes de dosage de rénine et d'aldostérone (3)

### *Sécrétion latéralisée ou bilatérale ?*

Une fois l'hyperaldostéronisme primaire confirmé, des examens visant à distinguer une sécrétion latéralisée (adénome ou hyperplasie unilatérale) d'une sécrétion bilatérale vont être mis en œuvre.

Une imagerie en coupe (tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique) est indispensable. Elle permet d'écarter les rares cas de corticosurrénales sécrétant l'aldostérone et pour lesquels le but de la prise en charge sera carcinologique.

Elle permet également de localiser un adénome, sans certitude sur son implication dans l'hyperaldostéronisme primaire, la majorité d'entre eux sont en effet non sécrétant. Pour les patients non éligibles à la chirurgie (préférence, comorbidités en particulier), d'autres investigations ne sont pas justifiées et un traitement médical sera instauré. Il devra comporter en particulier un traitement par antagoniste de l'aldostérone.

Pour les personnes éligibles à une chirurgie, certaines nécessiteront des examens supplémentaires.

Chez les patients de moins de 35 ans (la prévalence des adénomes surrénaliens augmentant avec l'âge (11)), on considère que la présence d'un adénome unilatéral typique (densité spontanée < 10 Unités Hounsfield) et taille de plus de 8 à 10 mm selon les études, associé à un hyperaldostéronisme primaire suffit à proposer une prise en charge chirurgicale.

Pour les patients de plus de 35 ans, le recours systématique à un cathétérisme des veines surrénaliennes est recommandé (prélèvements veineux sélectifs et invasifs au niveau de la veine cave sous rénale et des deux veines surrénaliennes). Ces prélèvements permettent de confirmer la qualité du prélèvement (index de sélectivité =  $\frac{\text{cortisol}_{\text{veine surrénalienne}}}{\text{cortisol}_{\text{veine cave}}} > 2$ ) et de définir le ratio aldostérone/cortisol dans chaque veine surrénalienne. L'index de latéralisation est ensuite calculé ( $\frac{(\text{aldostérone}/\text{cortisol})_{\text{côté dominant}}}{(\text{aldostérone}/\text{cortisol})_{\text{côté dominé}}}$ ). Un index de latéralisation supérieur à 4 permet de confirmer l'indication chirurgicale (Figure 7).

### *Chirurgie*

La technique chirurgicale de surrénalectomie ne sera pas décrite ici.

Il convient cependant de mentionner que la technique de référence utilisée actuellement pour la prise en charge de l'hyperaldostéronisme primaire latéralisé est la surrénalectomie coelioscopique par voie transpéritonéale(12). Cette technique s'est imposée progressivement sans qu'une étude randomisée ne fasse la preuve de sa supériorité(13).

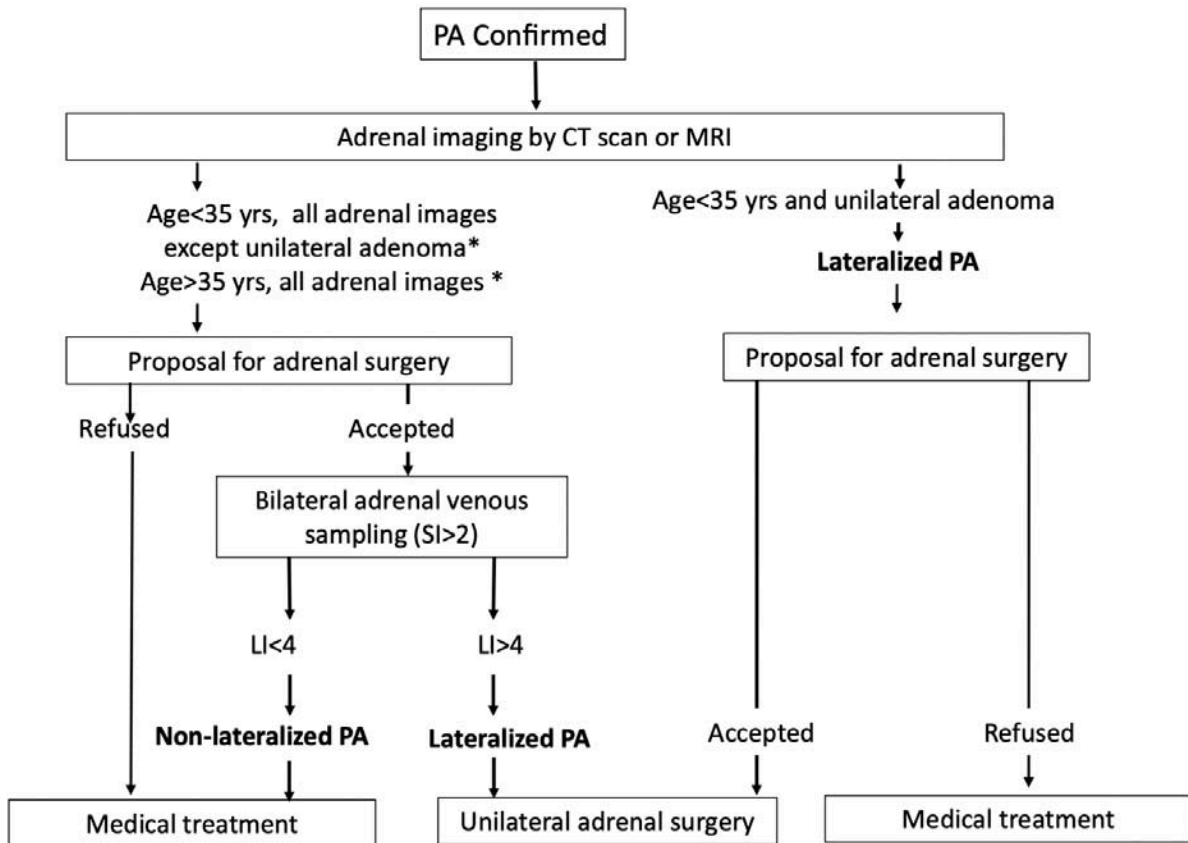


Figure 7 - Recherche d'une sécrétion latéralisée d'aldostérone. LI = index de latéralisation. SI = index de sélectivité (ratio entre cortisol surrénalien et veine cave)(2)

#### Traitement médical de l'hyperaldostéronisme primaire

En cas de refus de traitement chirurgical, le traitement médical repose en première intention sur la spironolactone, un antagoniste compétitif de l'aldostérone au niveau de ses récepteurs hormonaux.

L'amiloride (un diurétique ciblant les canaux sodiques rénaux sous contrôle de l'aldostérone) est une alternative en cas de mauvaise tolérance de la spironolactone (gynécomastie en particulier).

L'éplérénone (antagoniste de l'aldostérone plus sélectif mais aussi moins efficace sur le contrôle tensionnel) peut être utilisé en cas de contrôle tensionnel insuffisant par l'amiloride.

En troisième intention, on pourra ajouter un inhibiteur calcique et/ou un diurétique thiazidique pour assurer un contrôle tensionnel suffisant(4).

#### Résultats après chirurgie

Des résultats variables ont été décrits après surrénalectomie pour hyperaldostéronisme primaire latéralisé. En particulier, le succès de l'intervention a pu revêtir de multiples définitions. Une publication récente(14) du groupe PASO (Primary Aldosteronism Surgical Outcome) s'est attachée à définir des critères consensuels de succès (méthode Delphi) et à évaluer sur une large population multicentrique et rétrospective les résultats de la chirurgie.

Un « succès clinique complet » était obtenu chez 37% des patients (pression artérielle normale sans traitement antihypertenseur), un « succès clinique partiel » chez 47% des patients (diminution des chiffres de pression artérielle à traitement antihypertenseur constant ou chiffres de pression artérielle équivalent avec diminution du traitement antihypertenseur) et une « absence de succès clinique » (un échec en somme !) chez 16% des patients.

Sur le plan biologique, un « succès biologique complet » était obtenu chez 94% des patients (kaliémie et RAR normaux), « un succès biologique partiel » était obtenu chez 4% des patients (kaliémie normale et diminution du RAR avec diminution d'au moins 50% du taux d'aldostérone ou amélioration des tests de confirmation), et une « absence de succès biologique » chez 2% des patients (hypokaliémie ou RAR restant augmenté).

## 2. UN PEU D'HISTOIRE – PROBLÉMATIQUES ACTUELLES

Sans être exhaustif, quelques rappels historiques permettent de mieux appréhender les débats actuels autour de l'hyperaldostéronisme primaire

### A. Description de l'hyperaldostéronisme primaire

Nous sommes en 1956.

La mesure de la pression artérielle selon la méthode que nous connaissons aujourd'hui a été décrite 50 ans auparavant par N.C. Korotkoff, un chirurgien russe(15) .

Le prix Nobel de physiologie et de médecine a été attribué en 1950 à P.S. Hench, E.C. Kendall et T. Reichstein pour leurs travaux sur l'identification, la synthèse et l'utilisation thérapeutique des glucocorticoïdes.

Le lien entre hypertension artérielle et mortalité est connu grâce aux données des assurances américaines mais les résultats de la célèbre étude Framingham ne paraîtront qu'en 2001(16). Les médicaments antihypertenseurs sont quasi inexistantes (Figure 8).

T. Reichstein, Miss S.A. Simpson, J.F Tait, A Wettstein et R. Neher sont parvenus à isoler et analyser 20 mg d'aldostérone à partir d'une tonne de surrenale de bœuf grâce à leur collaboration entre 1953 et 1954(17).

L'angiotensine et la rénine sont l'objet de recherches actives mais leur lien avec l'aldostérone est encore inconnu

La synthèse de la spironolactone n'aura lieu qu'un an plus tard(18).

J.W. Conn et L.H. Louis publient, un an après une communication orale sur le sujet(19), la description d'une patiente atteinte d'un hyperaldostéronisme primaire(20).

Elle se présente pour des « attaques » de faiblesse musculaire intense pouvant aller jusqu'à une paralysie des membres inférieurs, des spasmes musculaires.

Year(s)	Antihypertensive Agent(s)
1900	Sodium thiocyanate
1931	Reserpine
1947–1950	Ganglion blocking drugs
1958	Thiazide-type diuretics
1950s	Hydralazine
1950s	Guanethidine
1957	Spironolactone
1960	Methyldopa
1973	$\beta$ -Receptor blockers (eg, propranolol)
1970s	Central $\alpha_2$ agonists (eg, clonidine)
1975	Peripheral $\alpha_1$ receptor blockers (eg, prazosin)
1977	ACE inhibitors (eg, captopril)
1977	Calcium channel blockers (eg, verapamil, nifedipine)
1993	Angiotensin II receptor blockers (eg, losartan)
2000	Renin inhibitors (eg, aliskiren)

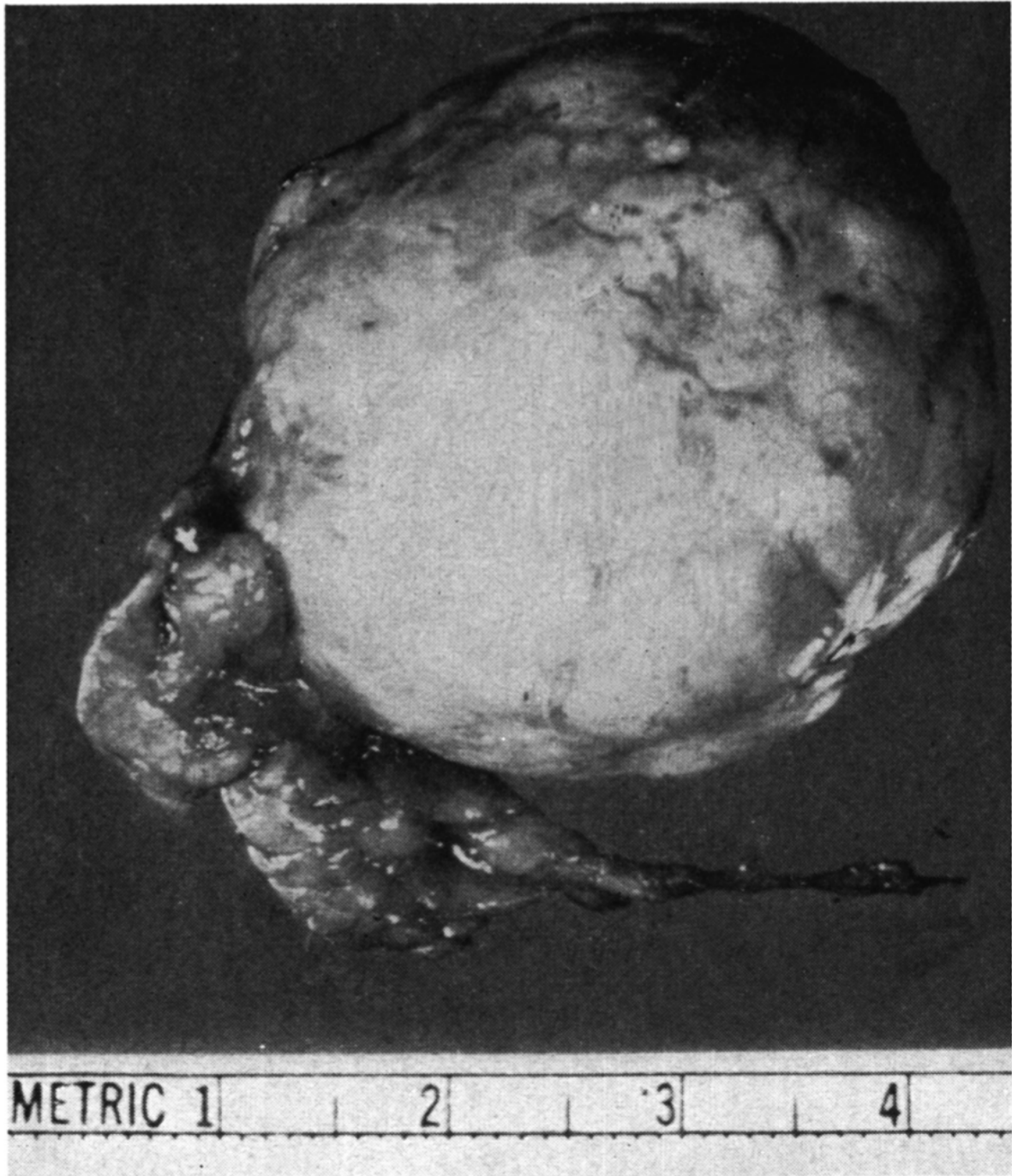
ACE indicates angiotensin-converting enzyme. Data derived from Freis.<sup>39</sup>

Figure 8 - Historique du développement des antihypertenseurs (16)

Les investigations entreprises permettent de mettre en évidence un hyperaldostéronisme primaire marqué : hypertension artérielle (pression artérielle systolique entre 170 et 190 mmHg), hypokaliémie réfractaire, hypernatrémie, dosage urinaire de l'aldostérone 30 fois supérieur à la normale.

L'hypothèse d'un hyperaldostéronisme primaire est posée et une surrénalectomie bilatérale décidée, sans imagerie préalable ! L'exploration chirurgicale par W.C Baum fut heureusement bilatérale avant le moindre geste irréversible. En effet un adénome corticosurrénalien de 4 cm fut découvert sur la surrénale droite en peropératoire. (Figure 9)





*Figure 9 - Pièce opératoire de surrénalectomie (20)*

Les résultats postopératoires furent spectaculaires : normalisation de la kaliémie et de la pression artérielle ! (Figure 10)



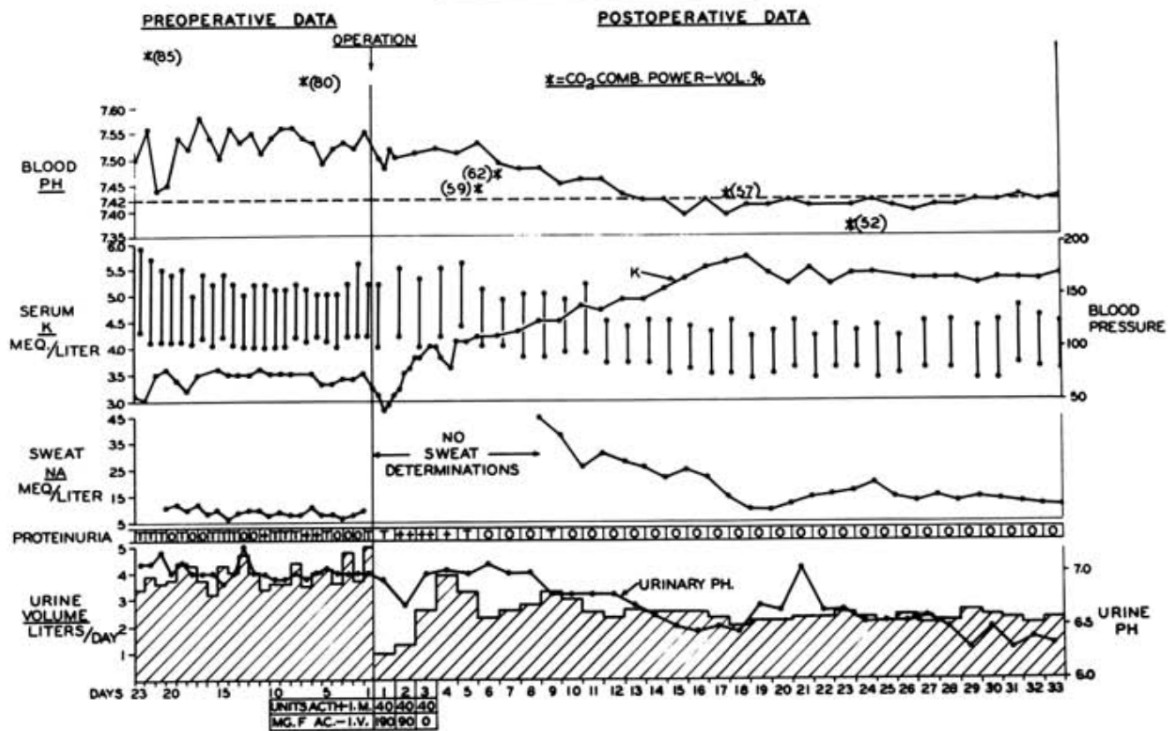


Figure 10 - pH sanguin, kaliémie, pression artérielle, sodium sudatoire, protéinurie et diurèse en périopératoire de la surrenalectomie (20)

La prise en charge de l'hyperaldostéronisme primaire pour adénome repose donc d'emblée sur une prise en charge chirurgicale permettant la suppression de la sécrétion anormale d'aldostérone.

### B. Caractérisation clinique et première large série rétrospective

En 1964, J.W. Conn, R.F. Knopf et R.M. Nesbit publient une analyse rétrospective de 145 cas d'hyperaldostéronisme primaire(21). L'exploration chirurgicale ne permettait pas de retrouver de lésion dans 19% des cas, des adénomes bilatéraux étaient présents dans 1,5% des cas.

95% des patients présentaient une amélioration de leurs chiffres tensionnels, 70% avaient une pression artérielle normale en postopératoire. L'équilibrage de la pression artérielle pouvait être rapide ou prendre plusieurs mois avant de revenir à la normale.

Sept patients étaient décédés avant qu'une chirurgie ne soit possible, d'accident vasculaires cérébraux, d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale.

Cette deuxième étude met en avant les défis à relever pour la suite de la prise en charge : détecter les patients suffisamment tôt avant que leur hyperaldostéronisme ne soit responsable d'événements cardiovasculaires sévères, identifier les formes unilatérales même quand aucun adénome n'est macroscopiquement visible en peropératoire, identifier les patients pour lesquels, même si une lésion unilatérale est identifiée, le bénéfice de la chirurgie sera limité et enfin suivre les patients sur le long terme devant des bénéfices cliniques pouvant mettre plusieurs mois à se manifester.

### C. Ajout de la rénine aux critères diagnostiques

En 1964, J.W. Conn, E.L. Cohen et D.R. Rovner publient une analyse de plusieurs cas d'hypertension rénovasculaire comparées à des cas d'hyperaldostéronisme primaire(22).

Chez les deux groupes de patients, l'aldostérone est élevée. En revanche, la rénine est élevée dans le cas de l'hypertension rénovasculaire et constitue le *primum movens* des symptômes, alors qu'elle est effondrée dans l'hyperaldostéronisme primaire, par rétrocontrôle négatif.

#### D. Localisation du côté coupable avant chirurgie

Cette problématique fut identifiée très tôt et plusieurs solutions ont été proposées.

##### *Cathétérisme veineux*

La phlébographie surrenalienne préopératoire fut une des premières solutions avancées mais ne permis pas d'aboutir à des résultats concluants. En revanche, elle posa les jalons techniques pour la réalisation du cathétérisme veineux sélectif des veines surrenaliennes permettant de localiser la lésion.

En 1972, une série d'articles parus dans *Annals of Internal Medicine*(23) démontrèrent la performance du cathétérisme veineux pour prélèvement, permettant l'identification des adénomes de moins de 8 mm et la prédiction correcte de l'hyperplasie bilatérale dans 10 cas sur 13. Le gold standard était constitué par l'analyse macroscopique peropératoire des deux surrenales.

Ces résultats ont permis de passer progressivement d'une approche transpéritonéale par laparotomie médiane ou sous costale étendue avec exploration bilatérale des surrenales à une approche rétropéritonéale unilatérale, permettant une réduction significative de la mortalité postopératoire(24).

##### *La tomодensitométrie*

Avec son développement et sa démocratisation dans les années 1970 (prix Nobel de physiologie et de médecine en 1979 pour G.N. Hounsfield et A.M. Cormack), la tomодensitométrie fut progressivement intégrée à l'algorithme pour l'évaluation de l'hyperaldostéronisme primaire, initialement pour rattraper les situations où le cathétérisme ne permettait pas l'identification d'une lésion(25).

Le scanner s'est ensuite rapidement imposé comme un examen systématique devant sa disponibilité et sa plus faible morbidité que le cathétérisme veineux.

##### *Cathétérisme ou tomодensitométrie ?*

Une seule étude randomisée visant à comparer la tomодensitométrie au cathétérisme a été publiée (26). Deux cents patients furent randomisés pour un cathétérisme veineux ou une analyse tomодensitométrie pour l'affirmation d'une sécrétion latéralisée d'aldostérone.

La moitié des patients de chaque groupe environ furent opérés pour une lésion latéralisée. Les patients opérés ne présentaient pas de différence significative de paramètres tensionnels, entre les deux groupes, après un suivi d'un an. Sur le plan biologique en revanche, quoique non significatif, une tendance à davantage de persistance d'hyperaldostéronisme dans le groupe

tomodensitométrie était visible. Dans cette étude, les résultats du cathétérisme et de la tomodensitométrie dans le groupe cathétérisme (un scanner précédait le cathétérisme pour la détermination de l'anatomie des veines surrenaliennes) étaient discordants dans la moitié des cas !

Une autre étude rétrospective multicentrique parue en 2018 (27) apporte des informations concordantes et complémentaires. Les critères de jugement de l'étude PASO décrite plus haut ont été utilisés. 761 patients ont pu être inclus. Les patients ayant bénéficié d'un cathétérisme ne présentaient pas d'amélioration de leurs résultats tensionnels postopératoires par rapport au groupe tomodensitométrie seule. En revanche, un « succès biologique complet » était obtenu chez 93% des patients du groupe cathétérisme contre 80% dans le groupe tomodensitométrie seule, soit une différence statistiquement significative. Cette étude montre également que les résultats entre la tomodensitométrie et le cathétérisme veineux dans le groupe cathétérisme (les patients avaient les deux examens pour les mêmes raisons que l'étude précédente) étaient discordants dans 36% des cas : 2% de rectification de latéralisation, 34% d'affirmation de latéralisation avec une imagerie non concluante.

Cette précision est capitale. La tomodensitométrie et le cathétérisme affirment rarement une latéralisation contradictoire. Le cathétérisme permet en revanche d'opérer des patients qu'une tomodensitométrie aurait orientés vers un traitement médical en l'absence de lésion visualisée. L'absence de différence de résultats tensionnels entre les deux groupes confortent même le fait d'avoir opéré ces patients sur la seule foi des résultats du cathétérisme, sans lésion visualisée à la tomodensitométrie.

Plus récemment, une de nos collaborations (étude rétrospective multicentrique portant sur 125 patients (28)) n'a pas montré de différence significative de « succès biologique complet » entre le groupe ayant bénéficié d'un cathétérisme dans son bilan préopératoire par rapport au groupe avec tomodensitométrie seule. Le nombre de patients sans latéralisation au scanner et opérés grâce au cathétérisme seul n'est pas mentionné. Le caractère rétrospectif de l'étude ne permet pas d'évaluer le nombre de patients orientés vers un traitement médical (non opérés) sur la base d'un scanner seul, qu'un cathétérisme aurait permis d'opérer avec des résultats satisfaisants.

Au total, les résultats sont discordants et il est probable que l'on ne puisse jamais trancher sur l'intérêt du cathétérisme veineux s'il on s'en tient aux critères de jugement définis par le groupe PASO. Peut-être est-ce l'occasion de se réinterroger sur le but de la chirurgie.

#### E. Pourquoi opérer ?

Cette question provocante n'est pas anodine pour autant. Nous avons vu que la prise en charge de l'hyperaldostéronisme primaire latéralisé est historiquement chirurgicale. L'avènement de la surrenalectomie laparoscopique a même réduit la morbimortalité périopératoire.

Cependant, l'arsenal thérapeutique anti hypertensif, dont les antagonistes de l'aldostérone, permet aujourd'hui dans de nombreux cas un contrôle tensionnel satisfaisant et une normalisation de la kaliémie. Pourquoi alors prendre le risque d'une chirurgie qui ne permettra une guérison clinique complète que dans 1/3 des cas au mieux ?

Pour faire face à ce problème, des facteurs précliniques prédictifs de guérison ont été identifiés et intégrés à des modèles permettant une estimation de la probabilité de guérison clinique complète après chirurgie(29). Il s'agit principalement du sexe, de l'âge, de l'indice de masse

corporelle, de l'ancienneté de l'hypertension, du nombre de traitements antihypertenseurs nécessaires au contrôle tensionnel en préopératoire, et de la créatininémie. Pour autant, aucune étude n'a à ce jour évalué l'utilisation de ces scores en pratique courante pour décider d'une surrenalectomie ou d'un traitement médical. Ils constituent essentiellement un outil d'information pour le chirurgien et le patient.

#### *Faut-il changer de critère de jugement ?*

L'erreur vient peut-être de s'être focalisé sur la pression artérielle, que l'on perçoit intuitivement comme un marqueur de risque cardiovasculaire en lui donnant la même importance implicite que dans l'hypertension artérielle essentielle. Pour autant, de nombreuses études ont montré qu'à niveau tensionnel équivalent, les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire avaient davantage de risque d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde et de fibrillation auriculaire que des patients atteints d'une hypertension artérielle essentielle(30,31). La survenue de ces événements au cours du suivi après chirurgie ou traitement médical, après évaluation préopératoire par cathétérisme ou scanner constitueraient un meilleur juge de paix pour décider de la meilleure prise en charge.

Malheureusement, les séries chirurgicales publiées n'ont que rarement un suivi excédant les quelques mois ou années (28,30,32) et les événements cardiovasculaires sont trop rares pour permettre des résultats probants. En revanche les séries de patients traités médicalement nous apportent des informations précieuses.

Une étude rétrospective publiée en 2017 (33) a permis de comparer 707 patients traités médicalement pour un hyperaldostéronisme primaire avec un groupe comparable de patients traités pour une hypertension artérielle essentielle. Sur une période de 10 ans, les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire présentaient davantage d'évènement cardiovasculaire que le groupe hypertension artérielle, après ajustement sur les différents facteurs de risques cardiovasculaires connus. En revanche, la stratification des patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire sur leur taux de rénine résiduel (représentatif d'un hyperaldostéronisme latent malgré une tension artérielle contrôlée) apportait une information importante. Les patients atteints d'hyperaldostéronisme dont le traitement permettait la levée d'inhibition sur la rénine avaient les mêmes risques cardiovasculaires que la population atteinte d'hypertension artérielle essentielle. Il conviendrait donc de se focaliser davantage sur un contrôle biologique de l'hyperaldostéronisme, par voie chirurgicale ou médicamenteuse, plutôt que sur la correction de l'hypertension artérielle.

Un autre moyen d'obtenir des informations de suivi en situation courante est l'utilisation des données d'assurance maladie. Taiwan dispose de données exemplaires en la matière. Une étude a permis d'identifier les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire d'après les données de l'assurance maladie(34). Les patients identifiés (3362 !) ont ensuite pu être étudiés pour la survenue d'évènement cardiovasculaire selon qu'ils étaient traités médicalement ou avaient pu être opérés(35). Les patients opérés présentaient moins d'évènements cardiovasculaires et avaient une mortalité toute cause moindre que les patients traités médicalement.

Dans cette étude, les raisons d'un traitement chirurgical ou non ne sont pas connues, tout comme la présence d'un hyperaldostéronisme latéralisé chez les patients dans le groupe non opéré, ce qui constitue une limitation majeure de l'extrapolation de ces résultats.

D'autres effets de l'hyperaldostéronisme primaire indépendants du niveau tensionnel ont été identifiés. Une méta-analyse récente(36) a intégré les résultats de 31 études pour comparer,

entre patients atteints d'hypertension artérielle essentielle et d'hyperaldostéronisme primaire, la survenue d'un accident vasculaire cérébral, d'une cardiopathie ischémique, d'une fibrillation auriculaire, d'une insuffisance cardiaque, d'un diabète, d'un syndrome métabolique. Tous étaient plus fréquents en cas d'hyperaldostéronisme primaire.

Il est donc difficile de se fier au lien que l'on connaît entre pression artérielle et survenue d'évènement cardiovasculaire dans le cadre de l'hypertension artérielle essentielle, avec certaines études permettant de quantifier l'augmentation de ces risques par mmHg de pression artérielle(37). D'autres marqueurs de risques, utilisables en pratique courante et plus spécifiques des effets de l'hyperaldostéronisme sur les tissus seraient utiles pour obtenir des résultats à court terme permettant de quantifier ce risque.

La mesure de la rigidité artérielle par technique non invasive est une piste prometteuse. Il s'agit d'évaluer la rigidité des vaisseaux de l'organisme à partir des caractéristiques de l'onde de pouls (profil de la pression artérielle au cours du temps en regard d'un point de mesure donné au niveau de l'organisme) et de sa vitesse de propagation différentielle entre différents points de l'organisme(38,39). La technique mise en œuvre dans le service utilise comme points de mesures le doigt et l'orteil(40). (Figure 11)

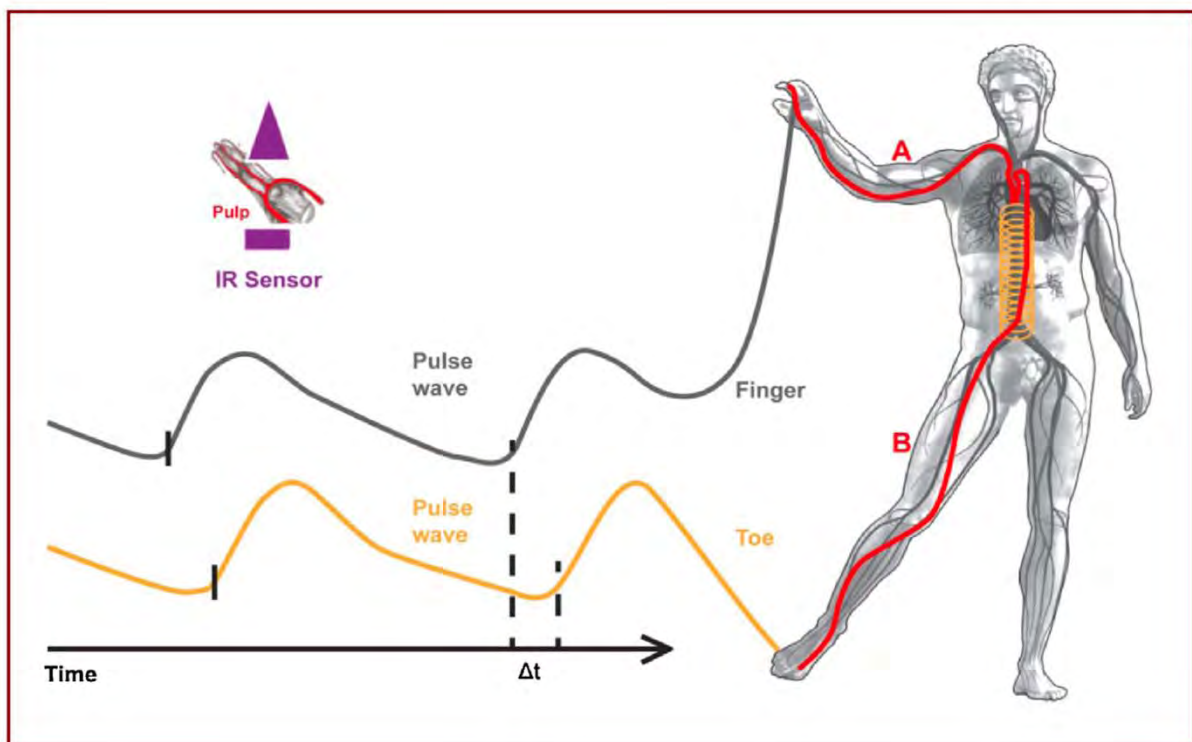


Figure 11 - Schéma de fonctionnement du pOpmètre : mesure de l'onde de pouls par capteur infrarouge au doigt et à l'orteil, permettant d'évaluer le délai de propagation. Schéma du "chemin corporel" entre les deux points de mesures(40).

Ce dispositif de mesure a été développé depuis 2015 et les résultats obtenus avec cette technique particulière sont encore limités. La bonne corrélation entre les résultats de cette mesure et une technique plus ancienne (utilisant le délai de parcours entre un point de mesure au niveau de l'artère carotide et de l'artère fémorale) permet cependant de considérer, par extension, qu'elle constitue un facteur de risque indépendant de mortalité cardiovasculaire(41). La mesure de la vitesse de l'onde de pouls par pOpmètre® a pu être corrélée au risque de survenu de fistule anastomotique après chirurgie colorectale(42) et une réduction significative a été observée après chirurgie bariatrique(43).

Les résultats de rigidité artérielle présentés par la suite auront été mesurés à l'aide de cette technique.

## F. Objectifs de la thèse

Nous avons vu qu'il existe encore des débats autour de la prise en charge de l'hyperaldostéronisme primaire. Faut-il réaliser systématiquement un cathétérisme veineux surrénalien en préopératoire ? Faut-il identifier de nouveaux critères de jugements postopératoires, indépendants de la pression artérielle, mais représentatifs du surrisque cardiovasculaire des patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ?

Deux « drafts » d'articles sont insérés ci-après.

Le premier, en anglais, est une étude rétrospective multicentrique sous l'égide de l'AFCE et de du registre européen de chirurgie des tumeurs endocrines (Eurocrine®) visant à décrire la prise en charge chirurgicale de l'hyperaldostéronisme primaire latéralisé en France sur les dix dernières années et les résultats postopératoires à « long » terme.

Le deuxième est une analyse intermédiaire d'une étude de cohorte bi centrique s'intéressant aux modifications de la rigidité artérielle après surrénalectomie pour hyperaldostéronisme primaire latéralisé.

Par soucis de simplicité, les références de ces deux articles font suite à la numérotation débutée dans l'introduction.

Sont annexés en fin de manuscrit deux articles déjà cités (28,29) correspondant à des collaborations de notre service avec l'équipe de R. Zarnegar auxquelles le Professeur E. Mirallié a eu la gentillesse de m'associer au cours de mon internat.

## II. UNILATERAL ADRENALECTOMY FOR PRIMARY ALDOSTERONISM: A TEN-YEAR RETROSPECTIVE MULTICENTRIC COHORT STUDY FROM THE FRENCH ENDOCRINE SURGERY ASSOCIATION (AFCE) AND THE EUROPEAN SURGICAL REGISTRY FOR ENDOCRINE TUMOURS (EUROCRINE®).

### **Introduction**

Primary aldosteronism is the underlying cause in 6-18% of patients diagnosed with hypertension(8). Patients are at higher cardiovascular risks than patients with essential hypertension(36). However, less than 1% of patients with expected primary aldosteronism are ever formally diagnosed and treated(44). Recommended diagnosis work-up(2,45) includes CT-scan and selective adrenal vein sampling (AVS) to distinguish lateralized forms of primary aldosteronism eligible for surgery, even though systematic AVS is still widely debated(26,28,46). Adrenalectomy for lateralized forms of primary aldosteronism results in complete resolution of hypertension (no antihypertensive drug and normal ambulatory blood pressure) in about 1/3 of the patients, and complete biological success in 94% of the cases(14). These evidences are mainly based on large retrospective surgical studies with short follow-up (from months to one year usually) (14,47–49). Predictive factors of hypertension resolution have been identified but mainly using North American and Asian population but none specifically in a European based population. The aims of the present work were 1) to describe the diagnosis work-up, 2) surgical results, 3) long term results regarding clinical and biological success of adrenalectomy and 4) variables associated with biological and clinical success in a French multicentric study.

### **Material and Methods**

Study design: EUROCRINE® is an endocrine surgical quality registry which aims to decrease morbidity and mortality in endocrine tumours, with a special focus on rare tumours, by means of an international database based in the European Union. Patients were prospectively included by participating centers. All patients gave oral consent for anonymous inclusion in the registry. Data include preoperative settings, diagnosis work-up, surgical intervention and hospital stay, pathology results and up to two follow-up visits with clinical and biological assessments.

Setting: Patients from all centers of the French endocrine surgery association (AFCE) enrolled in the European surgical registry for endocrine tumours (Eurocrine®) and operated for unilateral primary aldosteronism from January 2010 1<sup>st</sup> to December 2020 31<sup>st</sup> were included. Diagnosis criterion for primary aldosteronism were at each center's discretion and will be further discussed in the results section. The data extraction was performed on January 2021 18<sup>th</sup>.

Patients: data for 222 patients from 9 tertiary centers were available from the database for further analysis.

Handling of aldosterone and renin data: all aldosterone values were converted in pg/mL, renin in mIU/L or ng/mL/h. Aldosterone/renin ratios were normalized by appropriate threshold value (according to units used) for primary aldosteronism, following the SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism(2,3).

Statistical analysis: data analysis was performed using the R software version 4.0.3 (2020-10-10) “Bunny-Wunnies Freak Out” and the packages “questionr”, ”gtsummary”, ”survminer”, ”survival”, ”ggplot2”, ”knitr”, ”xlsx”, ”data.table”, ”lubridate”.

Categorical variables are described as number and percentage, numerical as mean and standard deviation when following a gaussian distribution, median and interquartile range otherwise. Statistical comparison between groups used Chi2 for categorical variables, t Student for numerical variables, paired when appropriate. Cox proportional hazard model was used for multivariable analysis of survival data, generalized linear model for multivariable analysis at defined end points. p values < 0.05 are considered significant and < 0.10 “marginally” significant.

Definition: complete clinical success, partial clinical success and complete biological success were defined according to an international consensus from the PASO study published elsewhere(14). Antihypertensive treatment is defined as the number of different classes of drugs, regardless of daily dose.

Missing data: number n of data available for each variable is mentioned when different from the whole population.

Registration: The study was registered in clinicaltrials.gov under the number:

This paper has been written following the STROBE Statement’s checklist for cohort studies.

## **Results**

Population characteristics at baseline (Table 1): 222 patients from 9 tertiary centers were extracted from the Eurocrine® database for further analysis.

They were on average 48 years old, 45.9% were men. Around 2/3 of them were scored ASA (American Society of Anesthesiologists) 2 or less.

Regarding cardiovascular risk factors, all of them had hypertension, 27% with normal blood pressure values under treatment, 18% were active smoker, 33% had a body mass index (BMI) greater than or equal to 30 kg/m<sup>2</sup>, 14% showed dyslipidemia, 11% type 2 diabetes, 84% had no history of cardiovascular event (including stroke, myocardial infarction or ischemia, deep vein thrombosis and pulmonary embolism). The median time since onset of hypertension was 5 years (2-11 interquartile range). 2/3 of them were treated with 2 or less different classes of antihypertensive drugs, half of them with anti-aldosterone drugs.

Preoperative venous blood samples showed hypokalemia for almost 2/3 of the patient cohort, with the need of potassium supplementation in 41% of all patients. Serum aldosterone was higher than 200 pg/mL in 77% of the cases, and aldosterone/renin ratio was greater than threshold value for primary aldosteronism in 87%.

Preoperative work-up (Table 2 and 3): We first aimed at describing the preoperative work-up of patients operated for primary aldosteronism and the adherence to the SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism.



Variable	No. (%)
Age at surgery, mean (SD), y	48.4 (12.0)
Men	102 (45.9)
American Society of Anesthesiologists (ASA) score (n=145)	
1	25 (17.2)
2	103 (46.4)
3	16 (7.2)
4	1 (0.7)
Current smoker (n=138)	25 (18.1)
Body Mass Index (BMI), mean (SD), kg/m <sup>2</sup> (n=220)	27.5 (5.9)
< 25	77 (35)
[25-30[	69 (31)
[30-35[	51 (23)
[35-40[	16 (7)
> 40	7 (3)
Dyslipidemia (n=159)	23 (14.5)
Type 2 diabete	25 (11.3)
requiring insulinotherapy (n=153)	6 (3.9)
Previous cardiovascular event (n=159)	
No previous cardiovascular event	134 (84.3)
Stroke	12 (7.5)
Myocardial infarction or ischemia	8 (5)
Deep vein thrombosis	6 (3.8)
Pulmonary embolism	2 (1.3)
Duration of hypertension, median [interquartile], y (n=190)	5 [2-11]
Preoperative blood pressure, mean (SD), mmHg (n=170)	
Systolic	149 (25)
Diastolic	89 (13)
<140/90	47 (27.6)
Nb Antihypertensive drug before surgery (n=194)	
0	6 (3.1)
1	64 (33)
2	64 (33)
3	37 (19.1)
4	17 (8.8)
5	5 (2.6)
6	1 (0.5)
including antialdostérone (spironolactone or eplerenone)	102 (52.6)
Kaliemia, mean (SD), mmol/L (n=184)	3.4 (0.7)
< 3.6	117 (63.6)
Potassium supplementation (n=193)	79 (40.9)
Serum creatinin, mean (SD), $\mu$ mol/L (n=125)	70.7 (54.7)
Serum aldosterone, median [interquartile], pg/mL, (n = 161)	350 [213-550]
> 200	124 (77)
< 90	6 (3.7)
Serum ratio aldosterone/renine > threshold (n=152)	133 (87.5)

Table 1 Baseline characteristics of study population

Preoperative biological data (Table 2) were available for 152 patients. 73% of them had both a serum aldosterone concentration higher than 200 pg/mL and a serum aldosterone/renin ratio (ARR) greater than threshold (23 for aldosterone in pg/mL and direct renin in mIU/L, 300 for aldosterone in pg/mL and plasma renin activity in ng/mL/h) confirming primary aldosteronism. 14% of the patients had “ambiguous” biological results with aldosterone between 90 and 200 pg/mL and an increased serum ARR. Confirmatory test was performed for 5 of these 22 patients. 12.5% patients showed an increased aldosterone concentration with normal ARR, or an increased ARR with normal aldosterone concentration. In summary, 76.3 % of the patients had a biological confirmation of primary aldosteronism in agreement with SFE/SFHTA/AFCE consensus.

Variable	No. (%)
<b>Biological confirmation of primary aldosteronism (n=152)</b>	
Serum aldosterone > 200 pg/mL AND Serum aldosterone/renin > threshold	111 (73)
Confirmation test	
Saline infusion test	7 (4.6)
Captopril test	4 (2.6)
None	100 (65.8)
90 pg/mL > Serum aldosterone > 200 pg/mL AND Serum aldosterone/renin > threshold	22 (14.4)
Confirmatory test	
Saline infusion test	5 (3.2)
Captopril test	0
None	17 (11.2)
Serum aldosterone < 90 pg/mL OR Serum aldosterone/renin < threshold	19 (12.5)
Confirmatory test	
Saline infusion test	4 (2.6)
Captopril test	0
None	15 (9.9)
<b>Biological confirmation in agreement with SFE/SFHTA/AFCE primary aldosteronism consensus</b>	<b>116 (76.3)</b>

Table 2 Biological confirmation of primary aldosteronism among study participants.

The next step in preoperative work-up for primary aldosteronism involves cross-sectional imaging (computerized tomography (CT) scan or magnetic resonance imaging (MRI)), and bilateral adrenal vein sampling (AVS) in order to distinguish lateralized forms of primary aldosteronism eligible for adrenal surgery (Table 3). Results of imaging were available for 190 patients. 178 (93.7%) showed a unilateral lesion. 30% of them had AVS performed with 2 patients with contradictory results between AVS and CT-scan. 70% did not undergo AVS or had missing status for this procedure. 12 patients had no or bilateral lesions detected on imaging and AVS, when performed, showed lateralized primary aldosteronism in 9/10 cases.

Overall, confirmation of lateralized primary aldosteronism was in agreement with SFE/SFHTA/AFCE consensus for 54% of the patients.

**Surgery and hospital stay (Table 4):** Mean time between surgical decision and intervention was 61 days. All patients had a transabdominal laparoscopic adrenalectomy. 8 (3.6%) conversions to laparotomy were necessary for bleeding and intraabdominal adhesions. Histological diagnosis was adrenal cortical adenoma in 94% of cases, resection margin R0 in 92%. Median hospital stay was 2 postoperative days and no complications occurred in 88.2% of cases.

Variable	No. (%)
Adrenal imaging by CT scan or MRI (n=190)	
Unilateral lesion (n=178)	178 (93.7)
Adrenal vein sampling	
Performed (n=53)	53 (29.8)
Consistent lateralization	51 (96.2)
Contradictory lateralization	2 (3.8)
Inconclusive	0
Not performed	71 (39.9)
Age ≤ 35 years old	11 (6.2)
Unknown	54 (30.3)
Bilateral lesions (n=6)	6 (3.2)
Adrenal vein sampling	
Performed (n=5)	5 (83.3)
Conclusive	4 (80)
Inconclusive	1 (20)
Not performed	1 (16.7)
No lesion detected (n=6)	6 (3.2)
Adrenal vein sampling	
Performed (n=5)	5 (83.3)
Conclusive	5 (100)
Inconclusive	0
Not performed	1 (16.7)
Lesion size, mean (SD), mm (n=183)	18 (9)
Lesion density, mean (SD), Hounsfield units (n=108)	15 (17)
Lateralization index, median [interquartile], (n=51)	22 [9-62]
Lateralization assessment in agreement with SFE/SFHTA/AFCE consensus (n=136)	74 (54.4)
Procedures allowed by adrenal vein sampling alone (n=136)	11 (8.1)

Table 3 Assessment of lateralized forms of primary aldosteronism

Follow-up (Table 5): Follow-up delays were disparate. Median time since surgery for last follow-up visit was 83 days (interquartile range 44-567 days!). 5 incidental cardiovascular events occurred during follow-up, including one stroke and one myocardial infarction. Ambulatory systolic and diastolic blood pressure were significantly lower ( $p < 0.001$ ), and blood pressure control was achieved in 77% of the cases. Number of different class of antihypertensive drug was also significantly reduced with half of the patients with no treatment at last follow up. Kalemia was significantly improved and only 0.5% of patients required potassium supplementation at last follow-up. Complete clinical success (as defined in (14), briefly normal blood pressure with no antihypertensive drug) was achieved in 43% of cases, partial clinical success (reduction of blood pressure and/or number of antihypertensive drugs) in 34.8%, complete biological success (normal values for kalemia, aldosterone et ARR without potassium supplementation and anti-aldosterone treatment) in 81% (with data available for 38 patients only).

Variables associated with complete clinical and biological success (Table 6 and Table 7): Preoperative data were stratified according to clinical and biological success. On univariate analysis, younger ( $p < 0.001$ ), women ( $p = 0.049$ ), thinner ( $p = 0.001$ ) patients with no previous cardiovascular events, shorter preexisting hypertension ( $p < 0.001$ ), smaller systolic blood pressure ( $p < 0.001$ ), higher kalemia ( $p = 0.05$ ) and smaller ARR were more likely to achieve complete clinical success at last follow-up. A multivariate analysis including these variables

and using global linear model was performed. Only body mass index ( $p=0.036$ ), absence of previous cardiovascular event ( $p=0.004$ ), systolic blood pressure ( $P=0.056$ ) and number of antihypertensive drug ( $p=0.053$ ) were still significant or marginally significant predictors of complete clinical success.

Variable	No. (%)
Time on waiting list, mean (SD), d (n=188)	60.8 (47)
Surgical procedure	
Transabdominal laparoscopic	222 (100)
Robot assisted	23 (10)
Conversion	8 (3.6)
Bleeding	3 (1.4)
Adhesions	3 (1.4)
Unknown	2 (0.9)
Duration, mean (SD), min (n=179)	100 (39)
Side removed	
Left 132	132 (59.5)
Right 90	90 (39.5)
Histologic diagnosis (n=218)	
Adrenal cortical adenoma M83700	205 (94)
Adrenal cortical hyperplasia	3 (1.4)
Adrenal cortical cancer M83703	2 (0.9)
Adrenal haematoma	1 (0.5)
Adenomatoid tumour	1 (0.5)
Other benign adrenal tumour	5 (2.3)
Normal adrenal gland	1 (0.5)
Tumour size, mean (SD), mm (n=220)	18.7 (15.1)
Resection margin (n=212)	
R0	195 (92)
R1	13 (6.1)
R2	4 (1.9)
Hospital stay, median [interquartile] , d (n=212)	2 [2-3]
Complication (Clavien-Dindo classification) (n=152)	
0	134 (88.2)
1	11 (7.2)
2	7 (4.6)

*Table 4 Results of surgery, histological analysis and hospital stay*

Time of last follow-up was marginally significant ( $p=0.08$ ) for complete clinical success status, suggesting a possible bias due to differential follow-up. We choose to further analyze complete clinical success as survival data to take into account the time of follow-up in the analysis (Table 7). A Cox proportional hazard model was used including significant predictors from univariate analysis and preoperative serum creatinine (because it was previously described as a predictor of clinical success(29)). Age ( $p=0.079$ ), number of antihypertensive drugs ( $p=0.036$ ), and absence of previous cardiovascular event ( $p=0.004$ ) were the only three significant or marginally significant predictors of complete clinical success. Maintenance of complete clinical success stratified according to these variables (median are used to split data in two groups for numerical variables) are displayed in Table 7.

Variable	Preop.	Last Follow up	
	No. (%)	No. (%)	p (univ.)
Time since surgery, median (interquartile), d		83 [44-567]	
Cardiovascular event	(n=159)	(n=136)	
No cardiovascular event	134 (84.3)	132 (97.1)	
Stroke	12 (7.5)	1 (0.7)	
Myocardial infarction or ischemia	8 (5)	1 (0.7)	
Deep veinous thrombosis	6 (3.8)	1 (0.7)	
Pulmonary embolism	2 (1.3)	0	
Other	-	2 (1.4)	
Ambulatory blood pressure, mean (SD), mmHg	(n=170)	(n=172)	
Systolic	149 (25)	130 (14)	< 0.001
Diastolic	89 (13)	80 (12)	< 0.001
<140/90	47 (27.6)	133 (77.3)	< 0.001
Nb Antihypertensive drug	(n=194)	(n=185)	
0	6 (3.1)	94 (50.8)	
1	64 (33)	1 (30.8)	
4	64 (33)	22 (11.9)	
3	37 (19.1)	8 (4.3)	
4	17 (8.8)	4 (2.2)	
5	5 (2.6)	-	
6	1 (0.5)	-	
including antialdostérone (spironolactone or eplerenone)	102 (52.6)	9 (4.1)	
Kaliemia, mean (SD), mmol/L	3.4 (0.7)	4.3 (0.5)	
< 3.6	117 (63.6)	7 (4.9)	
Potassium supplementation	79 (40.9)	4 (3.4)	
Complete clinical success (n=135)	-	58 (43)	
Partial clinical success	-	47 (34.8)	
Complete biological success (n=38)	-	31 (81.6)	

Table 5 Clinical results at last follow up

Postoperative biological success was rarely assessed with available data for only 38 patients. On univariate analysis, younger ( $p=0.049$ ) patients with no previous cardiovascular event ( $p=0.03$ ), higher systolic blood pressure ( $p=0.05$ ), less potassium supplementation ( $p=0.04$ ) and higher ( $p=0.08$ ) lateralization index were more likely to achieve complete biological success. No multivariate analysis was performed because of the only few data available with a high risk of bias due to selective follow up.

## Discussion

In this large, retrospective cohort analysis of patients from AFCE centers participating in the Eurocrine database, 222 patients operated for lateralized primary aldosteronism were analyzed from 9 tertiary centers.

Biological confirmation of primary aldosteronism was in agreement with the SFE/SFHTA/AFCE consensus for 76.3% of the cohort, assessment of lateralized primary aldosteronism for 54.4% of the patients. This low adherence to SFE/SFHTA/AFCE consensus has several explanations. Only one randomized study compared CT-scan alone with AVS and CT-scan, for the characterization of lateralized primary aldosteronism (26). It showed no difference in success after surgery regarding clinical and biological outcomes. Interestingly, in this study AVS and CT-scan were both performed in the AVS group and a 50% discordance was observed. Other studies reported a 36% discordance(27) of CT scan compared with AVS, 2% of them being change in lateralization and 34% affirmation of lateralization by AVS when CT-scan failed to do so. The recent large AVI-S 2 study (46) showed a difference in outcomes

Variable	Complete Clinical Success				Complete Biological Success			
	No (n=77)	Yes (n=58)	p (uni.)	p (multi.)	No (n=7)	Yes (n=31)	p (uni.)	p (multi.)
Last follow-up, median [interquartile], d	366 [55-888]	83 [44-457]	0.08	-	793 [680-96:464 [269-74]	0.1	-	-
Age at surgery, mean (SD), y	52 (13)	45 (10)	<b>&lt;0.001</b>	0.08	56.4 (10.8)	46.1 (10.8)	0.049	0.053
Men	45 (58.4)	24 (41.4)	<b>0.049</b>	0.48	5 (71.4)	17 (54.8)	NS	-
American Society of Anesthesiologists (ASA) score								
1	7 (10.3)	3 (6.7)			0	3 (9.7)		
2	49 (72.1)	39 (86.7)	NS	-	6 (85.7)	24 (77.4)	NS	-
3	11 (16.2)	3 (6.7)			1 (14.3)	4 (12.9)		
4	1 (1.5)	-			0	0		
Current smoker	10 (15.6)	9 (20)	NS	-	1 (14.3)	3 (10)	NS	-
Body Mass Index (BMI), mean (SD), kg/m2	29.1 (6.9)	25.8 (5.1)	<b>0.001</b>	0.036	29.7 (3.6)	29.2 (7.3)	NS	-
Dyslipidemia	14 (19.7)	7 (14)	NS	-	2 (33.3)	6 (19.4)	NS	-
Type 2 diabete	13 (16.9)	5 (8.6)	NS	-	1 (14.3)	5 (16.1)	NS	-
requiring insulinotherapy	4 (5.6)	1 (2.2)	NS	-	0	0	NS	-
Previous cardiovascular event								
No previous cardiovascular event	52 (73.2)	50 (100)	<b>0.003</b>	0.004	3 (50)	27 (87.1)	0.03	0.11
Stroke	8 (11.3)	-			1 (16.7)	2 (6.5)	NS	-
Myocardial infarction or ischemia	7 (9.9)	-			2 (33.3)	2 (6.5)	NS	-
Deep vein thrombosis	5 (7)	-			1 (16.7)	1 (3.2)	NS	-
Pulmonary embolism	2 (2.8)	-			0	1 (3.2)	NS	-
Duration of hypertension, median [interquartile], y	9 [3-15.5]	2 [1-7.25]	<b>&lt;0.001</b>	0.48	10 [6.5-15]	5 [1.5-14.5]	NS	-
Preoperative blood pressure, mean (SD), mmHg								
Systolic	153 (27)	142 (20)	<b>0.005</b>	0.056	131 (9)	148 (20)	0.05	0.41
Diastolic	91 (13)	88 (13)	0.18	-	85 (11)	92 (9)	NS	-
Nb Antihypertensive drug before surgery								
0	1 (1.3)	2 (3.4)			0	8 (25.8)		
1	7 (9.2)	30 (51.7)			2 (28.6)	12 (38.7)		
2	27 (35.5)	15 (25.9)			0	8 (25.8)	NS	-
3	22 (28.9)	10 (17.2)	<b>&lt; 0.001</b>	0.053	2 (28.6)	3 (9.7)		
4	13 (17.1)	1 (1.7)			2 (28.6)	0		
5	5 (6.6)	-			1 (14.3)	0		
6	1 (1.3)	-			0	0		
including antialdostérone	52 (67.5)	31 (53.4)	<b>0.001</b>	0.69	4 (57.1)	19 (61.3)	NS	-
Kaliemia, mean (SD), mmol/L	3.4 (0.7)	3.7 (0.6)	<b>0.05</b>	0.81	3.3 (0.5)	3.7 (0.7)	0.11	-
< 3.6	44 (61.1)	23 (41.8)			6 (85.7)	14 (45.2)	0.05	-
Potassium supplementation	36 (48.6)	20 (35.1)	NS	-	5 (71.4)	9 (30)	0.04	0.90
Serum creatinin, mean (SD), µmol/L	72 (44)	71 (22)	NS	-	88 (52)	65 (31)	NS	-
Serum aldosterone, median [interquartile], pg/mL	381 [248-557]	361 [193-496]	0.11	-	433 [262-48:323 [183-44]	NS	-	-
Serum ratio aldosterone/renine (normalized)	3.2 [1.7-5.0]	3.0 [1.4-4.1]	<b>0.04</b>	0.72	2.3 [1.9-3.8]	2.2 [1.5-3.8]	NS	-
Adrenal vein sampling performed	37 (55.5)	24 (52.2)	NS	-	6 (85.7)	21 (70)	NS	-
Lesion size, mean (SD), mm	17.3 (11)	17.1 (8.0)	NS	-	12 (6)	18 (16)	0.14	-
Lesion density, mean (SD), Hounsfield units	16.2 (21.4)	9.0 (7.4)	NS	-	40 (64)	10 (10)	NS	-
Lateralization index, median [interquartile range]	20 [11-67]	22 [8-58]	NS	-	13 [8-30]	20 [8-60]	0.08	0.90
Procedures allowed by adrenal vein sampling alone	5	6	NS	-	2	5	NS	-

Table 6 - Identification of predictors of complete clinical and biological success. Multivariate analysis was performed using the significant predictors on univariate analysis (bolded)

after adrenalectomy when AVS was performed. This study recruited patients on the basis of AVS realization rather than surgery and suffers less selective bias than retrospective surgical studies. Our results are in agreement with this study, with AVS being marginally useful for patients with a lateralized lesion seen on CT-scan (3.8% discordance). It was however the only way to allow surgery for patients with inconclusive CT-scan (% of success couldn't be estimate in our study because only patients operated were included).

Surgical results were consistent with previously reported data: left adrenalectomy was more frequent(28) and transabdominal laparoscopic adrenalectomy the gold standard with short hospital stay and few complications.(50)

As expected, surgery was associated with significant improvement in ambulatory blood pressure, kaliemia and number of antihypertensive drugs. Complete clinical success at last follow-up was achieved in 43% of the cohort and complete biological success in 81.6% with data available for only 38 patients, consistent with previous report (14). Median follow-up was only 83 days whereas SFE/SFHTA/AFCE consensus recommendation calls for prolonged yearly evaluations.



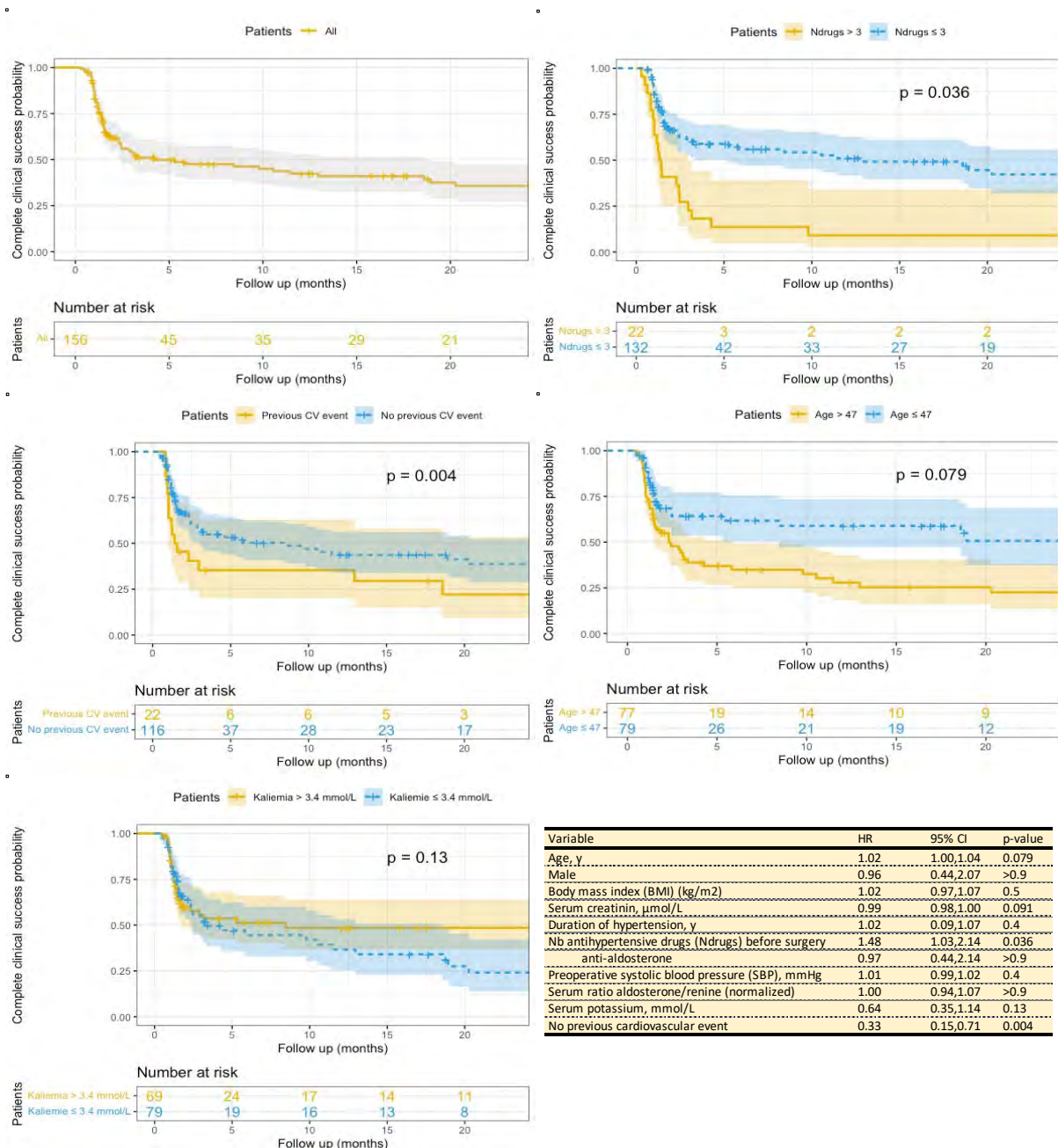


Table 7 Survival analysis of complete clinical success. HR: Hazard Ratio, CI: Confidence Interval.

Preoperative characteristics of patient associated with complete clinical success (according to the PASO definition) on multivariate analysis using generalized linear model were body mass index, absence of previous cardiovascular event, systolic blood pressure and number of antihypertensive drugs. It is noteworthy that time to last follow-up used to determine clinical success was marginally different between groups, patients with no complete clinical success being followed longer than patients with success. Complete clinical success at defined end point after surgery may not be the most suitable criterion for surgical success and should not be considered a fixed result. Even patients with no recurrent primary aldosteronism are likely to experience a transient complete clinical success and to develop essential hypertension later on. Prevalence of hypertension in French general population at age 40 to 50 is already 25% (mean patient age of this study)(51). We choose to analysis complete clinical success using survival analysis, patient being censored at last follow up. This allows to weight the analysis for different

follow up times. A Cox proportional hazard model was used for multivariate analysis. We included data with significant differences on univariate analysis (age, sex, body mass index, absence of previous cardiovascular event, duration of hypertension, systolic blood pressure, number of different antihypertensive drug classes, antialdosterone treatment, kalemia and normalized serum/aldosterone ratio). Serum creatinine was also included because it was previously reported as a predictor for clinical success after surgery(47). Age, number of antihypertensive drugs and no history of cardiovascular event were the only three remaining variables associated with complete clinical success. This deviation from previous reports (47–49) with European population was already pointed out in a previous study(52). This is to our knowledge the first time that history of previous cardiovascular event is shown to be associated with absence of complete clinical success.

We had only few data to assess the rate of complete biological success and to adjust for multiple predictors. Using univariate analysis, age, no history of previous cardiovascular event, systolic blood pressure, hypokalemia and potassium supplementation were significantly associated with complete biological success. We were hoping to have fewer missing data for that particular variable: data on medically treated primary aldosteronism suggest that renin normalization, rather than blood pressure control, should be used to adjust antialdosterone treatment. Indeed, patients with primary aldosteronism matched with patients with essential hypertension showed similar incidence in cardiovascular event only if antialdosterone treatment was sufficient to achieve plasma renin activity  $\geq 1 \mu\text{g/L/h}$  (33). This suggests that biological success, rather than clinical success, account for the reduction of mortality after adrenalectomy for primary aldosteronism regardless of hypertension. Predictors of complete clinical success should be seen as predictors of no concomitant underlying essential hypertension with primary aldosteronism that will be unmasked after surgery.

Using models predicting complete clinical success to choose between surgery and medical treatment should be considered with cautious. Future Cohort studies should assess the clinical significance of complete clinical success versus complete biological success in the light of incident cardiovascular events over long follow up period. Hypertension has always been used and described in the context of essential hypertension as a surrogate of cardiovascular event, a 10 mmHg decrease in systolic blood corresponding in a 20% risk reduction in major cardiovascular events(37). It was shown that, when matched for hypertension, primary aldosteronism patients had more cardiovascular events. This intuitive correlation between mortality and blood pressure do not necessarily hold in the particular context of primary aldosteronism. Other surrogates of cardiovascular risk independent of hypertension should be identified to better assess the beneficial effect of adrenalectomy for primary aldosteronism.



### III. PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DE L'HYPERALDOSTÉRONISME PRIMAIRE AVEC ADÉNOME DE CONN ET MODIFICATION DE LA RIGIDITÉ ARTÉRIELLE (ESTIMÉE PAR LE DISPOSITIF POPMETRE®)

#### **Introduction**

L'hyperaldostéronisme primaire (PA) est identifié chez 6 à 18% des patients souffrant d'hypertension artérielle, selon les séries(8).

Cette affection est liée à une production périphérique d'aldostérone échappant au contrôle par la rénine.

Cette production incontrôlée d'aldostérone peut être responsable d'une hypokaliémie, d'une hypertension artérielle (HTA) d'emblée sévère ou difficile à équilibrer. C'est dans ces circonstances en particulier que le PA doit être recherché. A cela s'ajoute une morbidité cardiovasculaire et rénale augmentée par rapport à des patients présentant une hypertension artérielle essentielle de niveau équivalent(53,54). Cela suggère que d'autres mécanismes sont à l'œuvre dans l'altération de la fonction de ces deux systèmes.

L'une des hypothèses formulées suggère un effet direct de l'aldostérone au niveau des vaisseaux de l'organisme(55).

Estimer ces modifications par une méthode non invasive permet de suivre leur évolution au cours du temps. L'une d'entre elles est la mesure de la vitesse de l'onde de pouls (PWV)(39) comme reflet de la modification de la rigidité des artères au sein de l'organisme (une artère plus rigide, athéromateuse, conduit à une augmentation de la PWV).

L'objectif de cette étude était d'identifier une éventuelle modification de la PWV avant et après chirurgie pour PA, chez des patients présentant une sécrétion latéralisée d'aldostérone.

#### **Population et méthodes d'investigations**

Tous les patients recrutés dans le service de chirurgie oncologique, digestive et endocrinienne du CHU de Nantes et dans le service de chirurgie digestive du CHU d'Angers à partir du 01/01/2018 pour un hyperaldostéronisme primaire avec lésion coupable identifiée au TDM et/ou cathétérisme veineux étagé significatif ont été inclus.

Les patients étaient informés et ont donné leur consentement à l'oral pour la participation à l'essai, considéré comme du soin courant dans la mesure où l'évaluation systématique de la PWV en consultation fait partie des pratiques courantes des deux services actuellement.

Le suivi standard dans le service comprenait une visite à 3 mois et 1 an postopératoire avec mesure du taux de rénine et d'aldostérone à 1 an et des mesures de PWV à chacune de ces deux visites.

La PWV était estimée en utilisant l'appareil Popmètre® (6) par 3 mesures successives en plaçant les capteurs sur le premier doigt et le premier orteil du patient chez un sujet allongé depuis au moins 10 minutes.

Le critère de jugement principal est la réduction de la pWV à 1 an postopératoire par rapport à sa valeur préopératoire, en analyse uni et multivariée.

En prenant l'hypothèse d'une réduction de la vitesse de l'onde de pouls de 2 m/s et un écart type de l'ordre de 2 m/s (en considérant les résultats de Strauch et al (7)), le nombre de sujet à inclure est estimé à 18 patients au risque de première espèce de 5% et de seconde espèce de 80%.

Les données sont décrites par des pourcentages pour les variables binaires et catégorielles, par la médiane avec interquartile [-] pour les variables discrètes et les variables ne suivant pas de distribution gaussienne, par la moyenne (déviatoin standard) pour les variables continues suivant une distribution normale. Les variables sont comparées à l'aide d'un test de Chi2 pour les variables catégorielles, par un test de Student pour les variables continues, appariées pour les mesures répétées. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide des logiciels RStudio (RStudio Team (2020). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>) et R version 4.0.3 (2020-10-10) "Bunny-Wunnies Freak Out" et des packages "questionr", "gtsummary", "survminer", "survival", "ggplot2", "knitr", "xlsx", "data.table", "lubridate".

Les abréviations utilisées dans le texte sont explicitées à leur première apparition.

Lorsque des données sont manquantes, le nombre (n=) de données disponibles est spécifié avec le nom de la variable.

## Résultats

Pendant la période étudiée, 28 patients ont été pris en charge par surrenalectomie pour hyperaldostéronisme primaire. Seuls 18 ont pu avoir une évaluation pré et postopératoires de la rigidité artérielle et sont considérés dans la suite de l'étude. Il s'agissait d'hommes pour 44%, de moyenne d'âge 47 ans et sans lourde comorbidité associée (ASA 2 pour 92%). (Tableau 1)

Concernant leurs facteurs de risque cardiovasculaires, 40% environ des sujets étudiés étaient obèses, leur pression artérielle était en moyenne aux limites supérieures de la normale (143/86 mmHg) et 13 d'entre eux n'étaient pas parfaitement équilibrés malgré un traitement antihypertenseur combinant 1 à 4 molécules à doses optimales. Un diabète de type 2 était présent dans 28% des cas avec recours à un traitement par insuline chez un patient seulement. Un patient déclarait un tabagisme actif. 77% des patients n'avaient pas d'antécédent d'évènement cardiovasculaire (cardiopathie ischémique, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde)

L'HTA était connue et prise en charge depuis une médiane de 9 ans (interquartile 1 an et 9 mois – 16 ans) (Tableau 1)

La vitesse de l'onde de pouls était en moyenne évaluée à 8.3 m/s. Après normalisation par la limite supérieure de la normale pour l'âge (moyenne + 2 déviatoin standard)(56) seul un patient avait une PWV pathologique.

Le diagnostic biologique de PA était porté devant une HTA résistante ou accompagnée d'hypokaliémie (58.8%) avec augmentation du ratio aldostérone / rénine (94%). Une supplémentation potassique était administrée pour 44% des patients.

Variable	No. (%)
Age at surgery, mean (SD), y	46.8 (9.7)
Men	8 (44.4)
American Society of Anesthesiologists (ASA) score (n=12)	
1	1 (8.3)
2	11 (91.7)
Current smoker (n=16)	1 (6.2)
Body Mass Index (BMI), mean (SD), kg/m <sup>2</sup> (n=17)	30.1 (5.6)
< 25	2 (11.8)
[25-30[	8 (47.1)
[30-35[	3 (17.6)
[35-40[	3 (17.6)
> 40	1 (5.9)
Dyslipidemia (n=13)	1 (7.7)
Type 2 diabete (n=18)	5 (27.8)
requiring insulinotherapy	1 (5.6)
Previous cardiovascular event (n=13)	
No previous cardiovascular event	10 (76.9)
Stroke	2 (15.4)
Myocardial infarction or ischemia	1 (7.7)
Deep vein thrombosis	1 (7.7)
Pulmonary embolism	1 (7.7)
Duration of hypertension, median [interquartile], y (n=16)	9 [1.75-16]
Preoperative blood pressure, mean (SD), mmHg (n=16)	
Systolic	143 (27)
Diastolic	86 (17)
<140/90	5 (31.3)
Pulse Wave Velocity, mean (SD), m/s	8.0 (2.3)
Nb Antihypertensive drug before surgery (n=17)	
0	0
1	5 (29.4)
2	4 (23.5)
3	7 (41.2)
4	1 (5.9)
including antialdostérone (spironolactone or eplerenone)	11 (64.7)
Kaliemia, mean (SD), mmol/L (n=17)	3.4 (0.6)
< 3.6	10 (58.8)
Potassium supplementation (n=18)	8 (44.4)
Serum creatinin, mean (SD), µmol/L (n=10)	71 (12)
Serum aldosterone, median [interquartile], pg/mL, (n = 17)	329 [262-689]
Serum ratio aldosterone/renine > threshold (n=17)	16 (94)

Tableau 1 Caractéristiques de la population étudiée, avant chirurgie

Un scanner était réalisé de façon systématique. Lorsqu'une lésion était identifiée, sa taille moyenne était de 14 mm.

Un cathétérisme veineux étagé était disponible pour 14 patients avec un index de latéralisation ((aldostérone/cortisol) côté dominant / (aldostérone/cortisol) côté dominé) moyen à 48.7. Il a permis d'affirmer un hyperaldostéronisme primaire avec un scanner non concluant dans 3 cas. (Tableau 2)

La prise en charge chirurgicale s'est faite après un temps d'attente de 47 jours après la décision chirurgicale, par coelioscopie initiale dans tous les cas, avec nécessité de recours à une conversion en urgence dans 2 cas pour hémorragie peropératoire. Le résultat anatomopathologique a permis d'identifier un adénome corticosurrénalien pour 78% des patients, une hyperplasie pour 3 patients. La résection était R0 pour 92% des patients, R1 pour 8%. (Tableau 3)

Variable	No. (%)
Adrenal imaging by CT scan or IRM (n=13)	13 (100)
Lesion size, mean (SD), mm (n=13)	14 (9)
Lesion density, mean (SD), Hounsfield units (n=7)	28 (48)
Adrenal venous sampling (n=14)	178 (93.7)
Consistent lateralization (n=9)	6 (66)
Lateralization with inconclusive CT scan (n=9)	3 (33)
Lateralization index, mean (SD), (n=11)	48.7 (40)

Tableau 2 Affirmation de la sécrétion latéralisée d'aldostérone

Aucune complication postopératoire n'a été à déplorer.

L'hospitalisation a duré un à deux jours postopératoires.

Variable	No. (%)
Time on waiting list, mean (SD), d (n=12)	47 (12)
Surgical procedure (n=18)	
Transabdominal laparoscopic	18 (100)
Robot assisted	0
Conversion	2 (11)
Bleeding	2 (11)
Duration, mean (SD), min (n=12)	119 (32)
Side removed (n=18)	
Left	8 (44.4)
Right	10 (55.6)
Histologic diagnosis (n=17)	
Adrenal cortical adenoma M83700	14 (77.8)
Adrenal cortical hyperplasia	3 (16.7)
Tumour size, mean (SD), mm (n=17)	13 (8)
Resection margin (n=12)	
R0	11 (91.7)
R1	1 (8.3)
R2	0
Hospital stay, median [interquartile] , d (n=12)	2 [1-2]
Complication (Clavien-Dindo classification) (n=18)	
0	18 (100)

Tableau 3 Prise en charge chirurgicale et suites immédiates

Le suivi prévu comprenait des consultations à 3 mois et 1 an. L'épidémie de COVID-19 a conduit à avoir recours à la téléconsultation pour une partie des patients. Certains ont pu être revus récemment pour une évaluation de leur rigidité artérielle mais à des temps de suivi hétérogènes par rapport aux délais initialement prévus.

Les chiffres postopératoires les plus récents disponibles ont donc été utilisés pour comparer aux données préopératoires. (Tableau 4)

13 patients présentaient un pression artérielle normale en postopératoire, 5 n'avait plus recours aux antihypertenseurs. La vitesse de l'onde de pouls était stable en moyenne par rapport aux valeurs préopératoires (8.4 m/s,  $p=0.17$ ). Le nombre de traitement antihypertenseurs était significativement réduit ( $p<0.001$ ) de même que la kaliémie se normalisait ( $p=0.006$ ) avec arrêt complet de la supplémentation potassique pour tous les patients. Le ratio aldostérone/rénine

restait pathologique chez 3 patients. Un succès clinique complet était obtenu pour 27% des patients, partiel pour 53%. Un succès biologique complet était obtenu chez 8 patients.

Variable	Preop.	Last Follow up	
	No. (%)	No. (%)	p (univ.)
Time since surgery, median [interquartile], d	-	686 [266-882]	-
Cardiovascular event	(n=13)	(n=18)	
No cardiovascular event	10 (76.9)	0	-
Stroke	2 (15.4)	-	-
Myocardial infarction or ischemia	1 (7.7)	-	-
Deep vein thrombosis	1 (7.7)	-	-
Pulmonary embolism	1 (7.7)	-	-
Ambulatory blood pressure, mean (SD), mmHg	(n=16)	(n=15)	
Systolic	143 (27)	131 (10)	0.2
Diastolic	86 (17)	82 (9)	0.2
<140/90	5 (31.3)	13 (86.7)	0.38
Pulse Wave Velocity, mean (SD), m/s	8.0 (2.3)	8.4 (2.2)	0.17
Nb Antihypertensive drug	(n=17)	(n=15)	
0	0	5 (33.3)	
1	5 (29.4)	8 (53.3)	
2	4 (23.5)	2 (13.3)	< 0.001
3	7 (41.2)	0	
4	1 (5.9)	0	
including antialdostérone (spironolactone or eplerenone)	11 (64.7)	2 (11.1)	0.005
Kaliemia, mean (SD), mmol/L	3.4 (0.6)	4.2(0.3)	<0.001
< 3.6	10 (58.8)	1 (6.7)	0.006
Potassium supplementation (n=18)	8 (44.4)	0	0.011
Serum aldosterone, median [interquartile], pg/mL	329 [262-689]	185 [97-243]	0.025
Serum ratio aldosterone/renine > threshold	16 (94)	3 (17.7)	0.001
Complete clinical success (n=15)	-	4 (26.7)	-
Partial clinical success	-	8 (53.3)	-
Complete biological success (n=9)	-	8 (88.9)	-

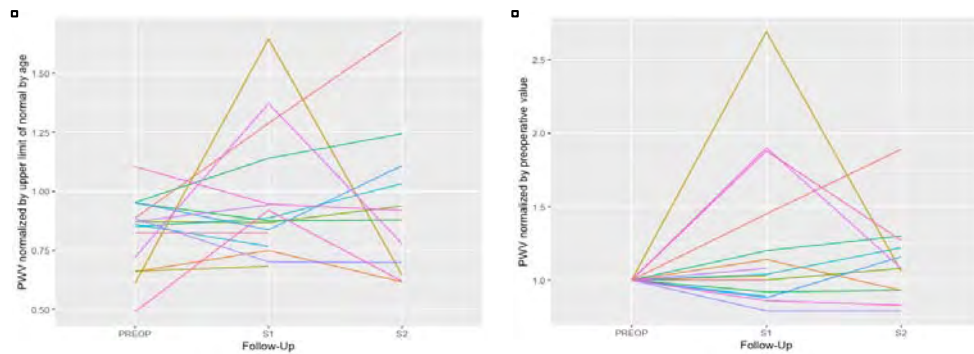
Tableau 4 Suivi après chirurgie

Pour tenter d'explorer les variations de vitesse de l'onde de pouls au cours du suivi, deux représentations longitudinales des données par patient ont été réalisées (Tableau 5). Les valeurs ont été normalisées par la limite supérieure de la normale pour l'âge du patient d'une part (en haut à gauche) et par la valeur préopératoire pour chaque patient d'autre part (en haut à droite) et représentée en fonction des périodes de suivi, chaque courbe correspondant à 1 patient. Seul un patient avait une vitesse de l'onde de pouls pathologique en préopératoire. Celle-ci se normalisait en postopératoire. 4 patients avec une valeur non pathologique en préopératoire avait une valeur pathologique au deuxième suivi (S2). Les valeurs mesurées entre premier (S1) et deuxième suivi pouvaient être extrêmement différentes avec 3 patients présentant une forte augmentation de la PWV au premier suivi qui tendait à régresser par la suite.

En stratifiant les patients en fonction d'une augmentation ou d'une diminution de la vitesse de l'onde de pouls entre période pré et postopératoire, aucune différence évidente n'était identifiable sur les caractéristiques préopératoires si ce n'est une tendance à un plus faible ratio aldostérone/rénine ( $p=0.07$ ) et à une plus importante proportion de guérison, au moins partielle ( $p=0.14$ )

## Discussion

Les résultats préliminaires de cette étude de cohorte prospective bi centrique ne mettent pas en évidence de diminution de la vitesse de l'onde de pouls avant et après surrénalectomie pour hyperaldostéronisme primaire.



Variable	Pulse Wave Velocity	
	Decreased (n=4)	Increased (n=8)
	No. (%)	No. (%)
Age at surgery, mean (SD), y	57 (9)	44 (10)
Men	1 (25)	3 (37.5)
American Society of Anesthesiologists (ASA) score		
1	0	1 (25)
2	3 (100)	3 (75)
Current smoker	1 (25)	0
Body Mass Index (BMI), mean (SD), kg/m <sup>2</sup> (n=17)	29 (9)	31 (4)
Dyslipidemia	0	1 (16.7)
Type 2 diabete	1 (25)	4 (50)
No previous cardiovascular event	3 (75)	5 (83.3)
Duration of hypertension, median [interquartile], y	19 [10-19]	9 [5-11]
Preoperative blood pressure, mean (SD), mmHg		
Systolic	142 (13)	143 (40)
Diastolic	83 (11)	83 (10)
Nb Antihypertensive drug before surgery		
0	0	0
1	2 (50)	2 (25)
2	0	1 (12.5)
3	1 (25)	5 (50)
4	1 (25)	0
including antialdostérone (spironolactone or eplerenone)	3 (75)	6 (75)
Kaliemia, mean (SD), mmol/L	3.2 (0.6)	3.5 (0.7)
Potassium supplementation	2 (50)	5 (62.5)
Serum creatinin, mean (SD), µmol/L	69 (15)	74 (9)
Serum aldosterone, median [interquartile], pg/mL	314 [270-320]	339 [258-757]
Serum ratio aldosterone/renine normalized by threshold	1.7 [1.3-2]	2.9 [2.2-5.6]
Complete clinical success	1 (25)	2 (25)
Partial clinical success	3 (75)	1 (37.5)
Complete biological success	4 (100)	3 (75)

Tableau 5 Évolution de la PWV au cours du suivi et recherche de facteurs prédictifs de diminution

Une étude antérieure (7) s'était déjà intéressée à l'évolution de la rigidité artérielle en péri opératoire d'une chirurgie pour hyperaldostéronisme primaire et a pu montrer une réduction significative de la vitesse de l'onde de pouls à un an, qui n'était pas observée chez une population témoin de patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire traités médicalement. Ces patients présentaient des vitesses d'onde de pouls moyenne à 9.5 m/s en préopératoire. La mesure était réalisée après arrêt de tout traitement antihypertenseur et la pression artérielle systolique préopératoire était de 167 mmHg. Dans notre étude la mesure de l'onde de pouls était réalisée en consultation de chirurgie, plusieurs semaines après optimisation du traitement antihypertenseur par une équipe d'endocrinologie experte, et avec poursuite des traitements habituels du patient. Ces différences de conditions de mesures peuvent rendre compte d'une partie des différences de résultat.

Par ailleurs, la méthode de mesure de la vitesse de l'onde de pouls utilisée dans l'étude de Strauch et al (utilisant une mesure à un site unique contre 2 sites avec le Popmètre) fait reposer l'estimation de la rigidité artérielle sur des artifices de calculs extrêmement sensibles à la réalisation pratique de la mesure(57).

Une autre étude s'est intéressée aux facteurs prédictifs de normalisation de la rigidité artérielle après surrénalectomie pour adénome de Conn(58). Les résultats préopératoires étaient supérieurs à 10 m/s en moyenne pour la vitesse de l'onde de pouls. L'amplitude de la modification de la rigidité artérielle entre données pré et postopératoires était corrélée à la valeur préopératoire de l'onde de pouls et à la modification de la pression artérielle diastolique entre période pré et postopératoire, ainsi qu'à la variation du taux de rénine plasmatique entre période pré et postopératoire. Dans notre étude : tout concorde à de faibles variations si on applique ces résultats : faible vitesse initiale de l'onde de pouls, pression artérielle diastolique similaire entre période pré et postopératoire. Les variations de rénines n'ont pas été explorées.

Il convient de poursuivre notre étude en espérant inclure davantage de patient dont la vitesse de l'onde de pouls sera pathologique en préopératoire. L'obtention de donnée à un an semble primordiale devant la variabilité observée à 3 mois qui semble régresser par la suite.

#### IV. REFERENCES

1. Zennaro M-C, Jeunemaitre X. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 5: Genetic diagnosis of primary aldosteronism. *Ann Endocrinol.* juill 2016;77(3):214-9.
2. Amar L, Baguet JP, Bardet S, Chaffanjon P, Chamontin B, Douillard C, et al. SFE/SFHTA/AFCE primary aldosteronism consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol.* juill 2016;77(3):179-86.
3. Douillard C, Houillier P, Nussberger J, Girerd X. SFE/SFHTA/AFCE Consensus on Primary Aldosteronism, part 2: First diagnostic steps. *Ann Endocrinol.* juill 2016;77(3):192-201.
4. Pechère-Bertschi A, Herpin D, Lefebvre H. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 7: Medical treatment of primary aldosteronism. *Ann Endocrinol.* juill 2016;77(3):226-34.
5. Bardet S, Chamontin B, Douillard C, Pagny J-Y, Hernigou A, Joffre F, et al. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 4: Subtype diagnosis. *Ann Endocrinol.* juill 2016;77(3):208-13.
6. Reznik Y, Amar L, Tabarin A. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 3: Confirmatory testing. *Ann Endocrinol.* juill 2016;77(3):202-7.
7. Steichen O, Amar L, Chaffanjon P, Kraimps J-L, Ménégau F, Zinzindohoue F. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 6: Adrenal surgery. *Ann Endocrinol.* juill 2016;77(3):220-5.
8. Baguet J-P, Steichen O, Mounier-Véhier C, Gosse P. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 1: Epidemiology of PA, who should be screened for sporadic PA? *Ann Endocrinol.* juill 2016;77(3):187-91.
9. Trésallet C, Peix J-L. *Traité de chirurgie endocrinienne - Volume 2 : Surrénales, tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques, néoplasies endocriniennes multiples* [Internet]. DOIN; [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.jle.com/fr/ouvrages/e-docs/traite\\_de\\_chirurgie\\_endocrinienne\\_volume\\_2\\_307726/ouvrage.phtml](https://www.jle.com/fr/ouvrages/e-docs/traite_de_chirurgie_endocrinienne_volume_2_307726/ouvrage.phtml)
10. Netter FH, CO JS&. *Atlas d'anatomie humaine.* Elsevier Health Sciences; 2019. 666 p.
11. 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.
12. E. Mirallié AH C Blanchard, S Frey, C Caillard. *Techniques chirurgicales de surrénalectomie.* *Tech Chir - Urol* [Internet]. 2019; Disponible sur: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1283-0879\(19\)68322-8](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1283-0879(19)68322-8)
13. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg.* oct 2004;91(10):1259-74.
14. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international



- consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol.* sept 2017;5(9):689-99.
15. Booth J. A short history of blood pressure measurement. *Proc R Soc Med.* nov 1977;70(11):793-9.
  16. Kotchen TA. Historical trends and milestones in hypertension research: a model of the process of translational research. *Hypertens Dallas Tex* 1979. oct 2011;58(4):522-38.
  17. Hazard J. Découverte des hormones corticosurrénales. *Hist Sci Médicales.* 2004;38(4):441-8.
  18. Kagawa CM, Cella JA, Van Arman CG. Action of new steroids in blocking effects of aldosterone and desoxycorticosterone on salt. *Science.* 15 nov 1957;126(3281):1015-6.
  19. Conn JW, Louis LH. Primary aldosteronism: a new clinical entity. *Trans Assoc Am Physicians.* 1955;68:215-31; discussion, 231-3.
  20. Conn JW, Louis LH. Primary aldosteronism, a new clinical entity. *Ann Intern Med.* janv 1956;44(1):1-15.
  21. Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM. CLINICAL CHARACTERISTICS OF PRIMARY ALDOSTERONISM FROM AN ANALYSIS OF 145 CASES. *Am J Surg.* janv 1964;107:159-72.
  22. Conn JW, Cohen EL, Rovner DR. Landmark article Oct 19, 1964: Suppression of plasma renin activity in primary aldosteronism. Distinguishing primary from secondary aldosteronism in hypertensive disease. By Jerome W. Conn, Edwin L. Cohen and David R. Rovner. *JAMA.* 25 janv 1985;253(4):558-66.
  23. Melby JC. Identifying the adrenal lesion in primary aldosteronism. *Ann Intern Med.* juin 1972;76(6):1039-41.
  24. Auda SP, Brennan MF, Gill JR. Evolution of the surgical management of primary aldosteronism. *Ann Surg.* janv 1980;191(1):1-7.
  25. Mcareavey D, Brown JJ, Cumming AM, Davidson JK, Duncan JG, Fraser R, et al. Pre-operative localization of aldosterone-secreting adrenal adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* déc 1981;15(6):593-606.
  26. Dekkers T, Prejbisz A, Kool LJS, Groenewoud HJMM, Velema M, Spiering W, et al. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* sept 2016;4(9):739-46.
  27. Williams Tracy A., Burrello Jacopo, Sechi Leonardo A., Fardella Carlos E., Matrozova Joanna, Adolf Christian, et al. Computed Tomography and Adrenal Venous Sampling in the Diagnosis of Unilateral Primary Aldosteronism. *Hypertension.* 1 sept 2018;72(3):641-9.

28. Thiesmeyer JW, Ullmann TM, Stamatou AT, Limberg J, Stefanova D, Beninato T, et al. Association of Adrenal Venous Sampling With Outcomes in Primary Aldosteronism for Unilateral Adenomas. *JAMA Surg.* 1 févr 2021;156(2):165-71.
29. Thiesmeyer JW, Ullmann TM, Greenberg J, Williams NT, Limberg J, Stefanova D, et al. Hypertension resolution after adrenalectomy for primary hyperaldosteronism: Which is the best predictive model? *Surgery.* janv 2021;169(1):133-7.
30. Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med.* 14 janv 2008;168(1):80-5.
31. Milliez P, Girerd X, Plouin P-F, Blacher J, Safar ME, Mourad J-J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 19 avr 2005;45(8):1243-8.
32. Meyer A, Brabant G, Behrend M. Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism. *World J Surg.* févr 2005;29(2):155-9.
33. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* janv 2018;6(1):51-9.
34. Wu V-C, Hu Y-H, Wu C-H, Kao C-C, Wang C-Y, Yang W-S, et al. Administrative data on diagnosis and mineralocorticoid receptor antagonist prescription identified patients with primary aldosteronism in Taiwan. *J Clin Epidemiol.* oct 2014;67(10):1139-49.
35. Wu V-C, Wang S-M, Chang C-H, Hu Y-H, Lin L-Y, Lin Y-H, et al. Long term outcome of Aldosteronism after target treatments. *Sci Rep.* 2 sept 2016;6:32103.
36. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* janv 2018;6(1):41-50.
37. Salam A, Atkins E, Sundström J, Hirakawa Y, Etehad D, Emdin C, et al. Effects of blood pressure lowering on cardiovascular events, in the context of regression to the mean: a systematic review of randomized trials. *J Hypertens.* janv 2019;37(1):16-23.
38. Chirinos JA. Arterial stiffness: basic concepts and measurement techniques. *J Cardiovasc Transl Res.* juin 2012;5(3):243-55.
39. Obeid H, Soulat G, Mousseaux E, Laurent S, Stergiopoulos N, Boutouyrie P, et al. Numerical assessment and comparison of pulse wave velocity methods aiming at measuring aortic stiffness. *Physiol Meas.* 31 oct 2017;38(11):1953-67.
40. Alivon M, Vo-Duc Phuong T, Vignon V, Bozec E, Khettab H, Hanon O, et al. A novel device for measuring arterial stiffness using finger-toe pulse wave velocity: Validation study of the pOpmètre®. *Arch Cardiovasc Dis.* avr 2015;108(4):227-34.

41. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertens Dallas Tex* 1979. mai 2001;37(5):1236-41.
42. Venara A, Jaouen R, Lermite E, Le Naoures P, Casa C, Mirallié E, et al. The Predictive Value of Pulse Wave Velocity for Anastomotic Leakage After Colorectal Surgery. *World J Surg.* janv 2019;43(1):252-9.
43. Frey S, Jacobi D, Pichelin M, Cariou B, Mirallié E, Blanchard C. Improvement in arterial stiffness (pOpmètre®) after bariatric surgery. Results from a prospective study. *Ann Endocrinol.* févr 2020;81(1):44-50.
44. Liu Y-Y, King J, Kline GA, Padwal RS, Pasiaka JL, Chen G, et al. Outcomes of a Specialized Clinic on Rates of Investigation and Treatment of Primary Aldosteronism. *JAMA Surg.* 31 mars 2021;
45. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2008;93(9):3266-81.
46. Rossitto G, Amar L, Azizi M, Riester A, Reincke M, Degenhart C, et al. Subtyping of Primary Aldosteronism in the AVIS-2 Study: Assessment of Selectivity and Lateralization. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juin 2020;105(6).
47. Wachtel H, Cerullo I, Bartlett EK, Kelz RR, Cohen DL, Karakousis GC, et al. Long-term blood pressure control in patients undergoing adrenalectomy for primary hyperaldosteronism. *Surgery.* déc 2014;156(6):1394-402; discussion1402-1403.
48. Utsumi T, Kamiya N, Endo T, Yano M, Kamijima S, Kawamura K, et al. Development of a novel nomogram to predict hypertension cure after laparoscopic adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. *World J Surg.* oct 2014;38(10):2640-4.
49. Zarnegar R, Young WF, Lee J, Sweet MP, Kebebew E, Farley DR, et al. The aldosteronoma resolution score: predicting complete resolution of hypertension after adrenalectomy for aldosteronoma. *Ann Surg.* mars 2008;247(3):511-8.
50. Vorselaars WMCM, Nell S, Postma EL, Zarnegar R, Drake FT, Duh Q-Y, et al. Clinical Outcomes After Unilateral Adrenalectomy for Primary Aldosteronism. *JAMA Surg.* 1 avr 2019;154(4):e185842.
51. Hélène Godet-Thobie, Michel Vernay, Amivi Noukpoape, Benoît Salanave, Aurélie Malon, Katia Castetbon, et al. Niveau tensionnel moyen et prevalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, ENNS 2006-2007. *BEH.* (49-50):478-83.
52. Pasquier L, Kirouani M, Fanget F, Nomine C, Caillard C, Arnault V, et al. Assessment of the Aldosteronoma resolution score as a predictive resolution score of hypertension after adrenalectomy for aldosteronoma in French patients. *Langenbecks Arch Surg.* mars 2017;402(2):309-14.

53. Savard S, Amar L, Plouin P-F, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. août 2013;62(2):331-6.
54. Rossi GP, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, et al. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. août 2006;48(2):232-8.
55. Maron BA, Leopold JA. Mineralocorticoid receptor antagonists and endothelial function. *Curr Opin Investig Drugs Lond Engl* 2000. sept 2008;9(9):963-9.
56. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: « establishing normal and reference values ». *Eur Heart J*. oct 2010;31(19):2338-50.
57. Kim DH, Braam B. Assessment of arterial stiffness using applanation tonometry. *Can J Physiol Pharmacol*. déc 2013;91(12):999-1008.
58. Liao C-W, Lin L-Y, Hung C-S, Lin Y-T, Chang Y-Y, Wang S-M, et al. Time course and factors predicting arterial stiffness reversal in patients with aldosterone-producing adenoma after adrenalectomy: prospective study of 102 patients. *Sci Rep*. 17 févr 2016;6:20862.

## V. ABRÉVIATIONS

AFCE: Association Francophone de chirurgie endocrinienne.

Aldo: serum aldosterone

CT scan = TDM: computerized tomography scanner

DR: direct renin

HTA : hypertension artérielle

LI: lateralization index

MRI: magnetic resonance imaging

PA: primary aldosteronism

PASO: primary aldosteronism surgical outcome

PR: plasma renin activity

PWV: pulse wave velocity , vitesse de l'onde de pouls

RAR = ARR: rapport aldostérone / rénine

SFE: Société Française d'endocrinologie

SFHTA: Société Française d'Hypertension artérielle

SI: selectivity index

Research

JAMA Surgery | Original Investigation

## Association of Adrenal Venous Sampling With Outcomes in Primary Aldosteronism for Unilateral Adenomas

Jessica W. Thiesmeyer, MD; Timothy M. Ullmann, MD; Alexia T. Stamatiou, MD; Jessica Limberg, MD; Dessislava Stefanova, MD; Toni Beninato, MD, MS; Brendan M. Finnerty, MD; Timothée Vignaud, PhD; Julie Leclerc, MD; Thomas J. Fahey III, MD; Laurent Brunaud, MD; Eric Mirallie, MD; Rasa Zarnegar, MD

 Invited Commentary

**IMPORTANCE** Adrenal venous sampling is recommended prior to adrenalectomy for all patients with hyperaldosteronism; however, cross-sectional imaging resolution continues to improve, while the procedure remains invasive and technically difficult. Therefore, certain patients may benefit from advancing straight to surgery.

**OBJECTIVE** To determine whether clinical and biochemical resolution varied for patients with primary aldosteronism with unilateral adenomas who underwent adrenal venous sampling vs those who proceeded to surgery based on imaging alone.

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS** Retrospective, international cohort study of patients treated at 3 tertiary medical centers from 2004 to 2019, with a median follow-up of approximately 6 months. A total of 217 patients were consecutively enrolled. Exclusion criteria consisted of unknown postoperative serum aldosterone level and imaging inconsistent with unilateral adenoma with a normal contralateral gland. A total of 125 patients were included in the analysis. Data were analyzed between October 2019 and July 2020.

**EXPOSURES** Adrenal venous sampling performed preoperatively.

**MAIN OUTCOMES AND MEASURES** The primary outcome measurements were the clinical and biochemical success rates of surgery for the cure of hyperaldosteronism secondary to aldosterone-producing adenoma.

**RESULTS** A total of 125 patients were included (45 cross-sectional imaging with adrenal venous sampling and 80 imaging only). The mean (SD) age of the study participants was 50.2 (10.6) years and the cohort was 42.4% female (n = 53). Of those patients for whom race or ethnicity were reported (n = 80), most were White (72.5%). Adrenal venous sampling failure rate was 16.7%, and the imaging concordance rate was 100%. Relevant preoperative variables were similar between groups, except ambulatory systolic blood pressure, which was higher in the imaging-only group (150 mm Hg; interquartile range [IQR], 140-172 mm Hg vs 143 mm Hg, IQR, 130-158 mm Hg;  $P = .03$ ). Resolution of autonomous aldosterone secretion was attained in 98.8% of imaging-only patients and 95.6% of adrenal venous sampling patients ( $P = .26$ ). There was no difference in complete clinical success (43.6% [n = 34] vs 42.2% [n = 19]) or partial clinical success (47.4% [n = 37] vs 51.1% [n = 23];  $P = .87$ ) between groups. Complete biochemical resolution was similar as well (75.9% [n = 41] vs 84.4% [n = 27];  $P = .35$ ). There was no difference in clinical or biochemical cure rates when stratified by age, although complete clinical success rates downtrended in the older cohorts, and sample sizes were small.

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** Given the improved sensitivity of cross-sectional imaging in detection of adrenal tumors, adrenal venous sampling may be selectively performed in appropriate patients with clearly visualized unilateral adenomas without affecting outcomes. This may facilitate increased access to surgical cure for aldosterone-producing adenomas and will decrease the incidence of morbidities associated with the procedure.

JAMA Surg. doi:10.1001/jamasurg.2020.5011  
Published online November 4, 2020.

**Author Affiliations:** Department of Surgery, Weill Cornell Medical College, New York-Presbyterian Hospital, New York (Thiesmeyer, Ullmann, Stamatiou, Limberg, Stefanova, Beninato, Finnerty, Fahey, Zarnegar); Department of Surgery, Nancy University Hospital, Nancy, France (Leclerc, Brunaud); Department of Oncologic, Digestive, and Endocrine Surgery, Nantes University Hospital, Nantes, France (Vignaud, Mirallie).

**Corresponding Author:** Rasa Zarnegar, MD, Division of Endocrine and Minimally Invasive Surgery, Department of Surgery, Weill Cornell Medicine, 525 E 68th St, K-836, New York, NY 10065 (raz2002@med.cornell.edu).

© 2020 American Medical Association. All rights reserved.

E1



Primary aldosteronism (PA) is characterized by hypertension secondary to the overproduction of aldosterone and is considered to be the most common cause of secondary hypertension.<sup>1,2</sup> Studies estimate the prevalence of primary aldosteronism to be more than 5% of all patients with hypertension, approximately 27% of whom will eventually be diagnosed as having aldosterone-producing adenoma (APA).<sup>2,3</sup> Bilateral adrenal hyperplasia (BAH) and APA are 2 subtypes of PA, between which it is important to differentiate because therapeutic management varies considerably for the 2 conditions. Patients diagnosed as having APA are recommended to undergo laparoscopic adrenalectomy, while those with BAH are treated medically with mineralocorticoid receptor antagonists.<sup>4</sup> Proper treatment is essential because PA has been found to impair renal function by depressing the glomerular filtration rate.<sup>5</sup> Arterial hypertension associated with chronic aldosterone excess damages the vasculature to a greater extent than comparable hypertension with normal aldosterone levels, the consequence of which is higher cardiovascular risk in this patient population.<sup>6</sup> Lastly, PA is associated with left ventricular hypertrophy that is out of proportion to the elevation in blood pressure.<sup>7</sup> Because many of these complications have been shown to be at least partially reversible with timely management,<sup>5,7</sup> identification of disease subtype and appropriate therapeutic intervention are paramount.

It is recommended by the Endocrine Society that when surgical treatment is feasible, adrenal venous sampling (AVS) should be performed to definitively distinguish between BAH and APA.<sup>4</sup> This guideline largely rests on a systematic review published in 2009<sup>8</sup> that asserted a discordance rate of 37.8% when computed tomography (CT)/magnetic resonance imaging (MRI) findings were compared with AVS results. The only exception in the guidelines is for young patients, defined as younger than 35 years, with spontaneous hypokalemia, marked aldosterone excess, and unilateral adrenal lesions consistent with adenoma on adrenal protocol CT scan.<sup>4</sup> However, AVS is invasive, technically difficult, requires access to a specialty center, and success rates vary widely. Complications occur in approximately 2.5% of cases and can include significantly morbid conditions such as adrenal vein dissection and adrenal hemorrhage.<sup>9,10</sup> Laparoscopic adrenalectomies have been shown to have the same operative risk as laparoscopic cholecystectomies.<sup>11</sup> In light of these data, other experts have suggested a more practical approach of selective AVS that accounts for patient preference, age, comorbidities, and the probability of finding an APA based on clinical presentation.<sup>12</sup>

The benefits of AVS need to be further evaluated to support routine performance. Given the high prevalence of PA, the potentially severe consequences of prolonged hyperaldosteronism, and the morbidity of AVS in patients referred for possible cure via adrenalectomy, this study aimed to assess whether outcomes differed between patients with APA who underwent adrenalectomies at 3 tertiary academic centers based on cross-sectional imaging only and those who underwent AVS prior to surgery. Biochemical cure rates as well as clinical hypertension resolution rates were analyzed.

### Key Points

**Question** Are outcomes improved for patients with primary aldosteronism who undergo adrenal venous sampling prior to adrenalectomy in the setting of a clearly visualized unilateral adenoma and a normal contralateral gland?

**Findings** In this multi-institutional study of 125 patients, there was no difference in complete biochemical success (75.9% vs 81.3%) or complete clinical success (43.6% vs 42.2%) based on whether adrenal venous sampling was performed preoperatively, nor was there a significant difference in partial biochemical or clinical success.

**Meaning** In the appropriate clinical setting, adrenal venous sampling may not be required for preoperative confirmation of diagnosis of aldosterone-producing adenoma.

### Methods

#### Study Population

Adult patients with adrenalectomy with APAs treated between October 2004 and September 2019 at 1 of 3 tertiary academic centers, Weill Cornell Medical College, New York, New York; Nancy University Hospital, Nancy, France; or Nantes University Hospital, Nantes, France, were enrolled in a clinical database that was retrospectively reviewed. Primary aldosteronism was defined as a history of persistent, difficult-to-control hypertension, with biochemical evidence of aldosteronism, with or without hypokalemia. Biochemical characteristics of PA included a plasma aldosterone-to-renin ratio greater than 20, with suppressed plasma renin activity less than 1 ng/mL/h, and a plasma aldosterone concentration of at least 15 ng/dL (to convert to picomoles per liter, multiply by 27.74). The diagnosis of APA vs BAH was based on the presence of a unilateral adrenal adenoma with a normal contralateral gland on CT scan or MRI, with or without confirmatory AVS. Computed tomography of the abdomen with and without contrast per institutional adrenal protocol with 2.5-mm slice thickness, or MRI abdomen with and without contrast was performed for each patient. All images were reviewed and diagnoses were confirmed by the operating surgeon. Only patients with completely normal contralateral glands on preoperative cross-sectional imaging and postoperative biochemical markers were included in the analysis. This excluded 92 patients from the study.

The institutional review boards at all institutions approved this study. All patients provided written informed consent for medical record review. Nancy and Nantes University Hospital patients participate in the clinical trial NCT03410394, which is the Registry of Endocrine Tumors (thyroid, parathyroid, adrenal, endocrine pancreas, and endocrine digestive tube). A patient data-sharing agreement was approved between institutions. Protected health information confidentiality was strictly preserved in accordance with hospital policy and the Health Insurance Portability and Accountability Act.

Table 1. Patient Preoperative Characteristics

Characteristic	No. (%)		P value <sup>a</sup>
	Imaging only (n = 80)	AVS (n = 45)	
Age, mean (SD), y	49.9 (10.4)	50.7 (11.1)	.70
Female	35 (43.8)	18 (40.0)	.68
Obese (BMI ≥30)	32 (40.0)	16 (35.6)	.62
Race/ethnicity (n = 80)			
White	43 (84.3)	15 (51.7)	<.001
Black	5 (9.8)	2 (6.9)	
Hispanic	3 (5.9)	3 (10.4)	
Asian	0	9 (31.0)	
Smoking history (n = 100)			
Former or current	30 (46.9)	10 (29.4)	.09
Never	34 (53.1)	26 (70.6)	
Charlson-Deyo Comorbidity Index, median (IQR)	1 (0-2)	1 (0-1)	.93
Ambulatory blood pressure, median (IQR), mm Hg			
Systolic	150 (140-172)	143 (130-158)	.03
Diastolic	90 (80-100)	87 (80-92)	.18
Duration of hypertension, median (IQR), y	5 (2-10.5)	8 (3-18)	.20
No. of antihypertensive drugs, median (IQR)	3 (2-4)	2 (1-4)	.38
Serum potassium, median (IQR), mEq/L	3.4 (3.1-3.7)	3.3 (2.9-3.9)	.70
Hypokalemia (<3.6 mEq/L)	52 (65.0)	29 (64.4)	.95
Plasma aldosterone, median (IQR), ng/dL	30.1 (18.3-46.0)	41.0 (22.3-77.7)	.02
ARR, median (IQR)	130.9 (64.5-203.5)	93.2 (37.4-244.2)	.49
Small tumor (<10 mm)	6 (7.5)	6 (13.3)	.29

Abbreviations:  
ARR, aldosterone-to-renin ratio;  
AVS, adrenal venous sampling;  
BMI, body mass index (calculated as  
weight in kilograms divided by height  
in meters squared); IQR, interquartile  
range.

SI conversion factors: To convert  
aldosterone to picomoles per liter,  
multiply by 27.74; potassium to  
millimoles per liter, multiply by 1.

<sup>a</sup> Cross-sectional imaging only  
vs AVS group.

### Study Definitions and Variables

Pertinent preoperative and postoperative clinical, demographic, imaging, and laboratory variables were collected. Selectivity and lateralization indices were calculated for patients who underwent AVS. Adrenal venous sampling was considered successful when the cortisol in the adrenal sample was at least twice that in the inferior vena cava sample bilaterally, as per established guidelines. Three patients were excluded from the calculation of the AVS failure rate because the cortisol and aldosterone values obtained during the procedure were not explicitly documented in the medical record. Small tumors were defined as less than 10 mm in diameter. In accordance with the PASO international consensus definitions, hypokalemia was defined as serum potassium levels less than 3.6 mEq/L (to convert to millimoles per liter, multiply by 1), normalized postoperative aldosterone-to-renin ratio (ARR) of 30 or less, normal ambulatory systolic blood pressure (SBP) as less than 140 mm Hg, and normal ambulatory diastolic blood pressure (DBP) as less than 90 mm Hg.<sup>13</sup> Additionally, complete clinical success was defined as normal blood pressure (<140/90 mm Hg) without the aid of antihypertensive medication, partial clinical success was defined as unchanged blood pressure with less antihypertensive medication or improved blood pressure with the same amount or less antihypertensive medication, and absent clinical success as unchanged or increased blood pressure with unchanged or increased amount of medication.<sup>13</sup> The amount of medication is defined as the absolute number of antihypertensive medications and not by defined daily dose (DDD). Complete biochemical success was defined as normokalemia and normalization of the ARR, while

partial success is normokalemia with a raised ARR but with an at least 50% decrease in baseline plasma aldosterone concentration.<sup>13</sup>

### Statistical Analysis

The cohort was divided into 2 groups for analysis: cross-sectional imaging only for diagnosis (imaging only) and cross-sectional imaging with AVS for confirmation. Descriptive statistics were used to analyze and summarize the 2 subgroups. Pearson  $\chi^2$  test was performed to compare categorical variables. The *t* test was applied when interval or continuous data was normally distributed, whereas Wilcoxon rank sum test was used for nonnormally distributed data. Statistical significance was evaluated at the .05 *a* level. Hypothesis tests were 2-sided. All statistical analyses were performed using Stata software, version 15.1 (StataCorp).

### Results

A total of 125 patients were included. There were 80 patients who underwent cross-sectional imaging only for diagnosis of APA (imaging only), while 45 patients underwent cross-sectional imaging and AVS for confirmation. Relevant preoperative clinical and demographic variables were similar between groups (Table 1). Ambulatory SBP was higher in the imaging-only group (150 mm Hg; interquartile range [IQR], 140-172 mm Hg vs 143 mm Hg, IQR, 130-158 mm Hg; *P* = .03), and Asian individuals were more likely to be referred for AVS (0 vs 9; *P* < .001). Median plasma aldosterone level was also higher



Table 2. Patient Postoperative Outcomes as Defined per PASO International Consensus Definitions

Outcome	No. (%)		P value <sup>a</sup>
	Imaging only (n = 80)	AVS (n = 45)	
Ambulatory blood pressure, median (IQR), mm Hg			
Systolic	130 (120-140)	128 (118-136)	.87
Diastolic	80 (70-87)	81 (72-86)	.86
No. of antihypertensive drugs, median (IQR)	1 (0-2)	1 (0-2)	.63
Clinical resolution (n = 123)			
Complete success	34 (43.6)	19 (42.2)	.87
Partial success	37 (47.4)	23 (51.1)	
Absent success	7 (9.0)	3 (6.7)	
Serum potassium, median (IQR), mEq/L	4.2 (3.8-4.8)	4.3 (3.9-4.7)	.54
Hypokalemia (<3.6 mEq/L)	8 (10.0)	5 (11.1)	.85
Plasma renin, median (IQR), ng/mL/h	0.7 (0.3-1.4)	0.8 (0.3-2.7)	.47
Plasma aldosterone, median (IQR), ng/dL	4.6 (2.7-9.4)	4.8 (3.0-7.9)	.60
Normalization of plasma aldosterone	79 (98.8)	43 (95.6)	.26
ARR (n = 90)			
Median (IQR)	5.3 (2.3-22.9)	8.4 (2.4-17.4)	.55
Normalization of ARR <sup>b</sup>	50 (86.2)	28 (87.5)	.86
Biochemical resolution (n = 86)			
Complete success	41 (75.9)	27 (84.4)	.35
Partial success <sup>c</sup>	5 (9.3)	2 (6.2)	.62
Absent success	8 (14.8)	3 (9.4)	.47

## Abbreviations:

ARR, aldosterone-to-renin ratio;

AVS, adrenal venous sampling;

IQR, interquartile range;

PASO, Primary Aldosteronism

Surgical Outcome.

<sup>a</sup> Cross-sectional imaging only

vs AVS group.

<sup>b</sup> Normal ARR is defined as 30 or less.<sup>c</sup> Less antihypertensive medication is

defined as an absolute number and

not in defined daily doses.

in the AVS group (30; IQR, 18-46 vs 41; IQR, 22-78;  $P = .02$ ), but there was no difference in median ARR (131; IQR, 65-204 vs 93; IQR, 37-244;  $P = .49$ ) (Table 1). There were 6 patients with small tumors (<10 mm) in each group. Laterality of the adenoma did not differ between groups, with 63.8% of imaging-only patients ( $n = 51$ ) and 61.4% of AVS patients ( $n = 27$ ) undergoing left adrenalectomy ( $P = .79$ ). The AVS failure rate was 16.7%. The median lateralization index was 21.4 (IQR, 7.3-36.2). The imaging concordance rate with AVS was 100%.

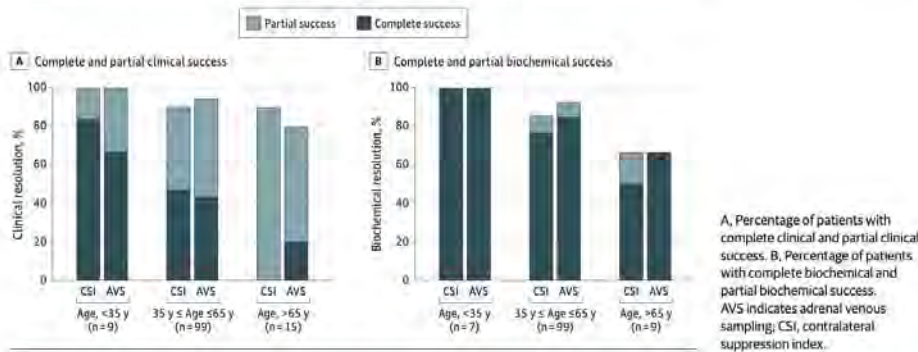
The clinical and biochemical outcomes after adrenalectomy did not vary between the imaging-only and the AVS groups (Table 2). Median follow-up overall was 166.5 days (IQR, 52-627) or 5.5 months. Forty-nine percent of patients had at least 6-month follow-up data. With respect to postoperative ARR, 86.2% of patients ( $n = 50$ ) diagnosed as having APA based on imaging only normalized their ratios, and 87.5% of those with AVS for confirmation of APA ( $n = 28$ ) had a normal postoperative ARR ( $P = .86$ ). Resolution of autonomous aldosterone secretion was achieved in 98.8% of imaging-only patients ( $n = 79$ ) and 95.6% of AVS patients ( $n = 43$ ) ( $P = .26$ ). Complete biochemical resolution was attained in 75.9% of imaging-only patients ( $n = 41$ ), which was not different from the 84.4% of AVS patients ( $n = 27$ ) ( $P = .35$ ). The difference between the rate of normalization of ARR and complete biochemical success was a consequence of persistent postoperative hypokalemia, which was seen in 10% of the imaging-only patients ( $n = 8$ ) and 11.1% of the AVS patients ( $n = 5$ ) ( $P = .85$ ). However, the patients with persistent hypokalemia had significantly shorter follow-up times compared with the rest of the cohort ( $P = .02$ ), with a median follow-up time of 56 days (IQR, 49-95). Regarding clinical resolution of hypertension after adrenalectomy,

91% of imaging-only patients ( $n = 71$ ) had at least partial success, which was similar to the AVS group at 93.3% ( $n = 42$ ) ( $P = .87$ ).

The cohort ( $n = 125$ ) was then stratified into 3 groups to determine whether hypertension resolution rates after adrenalectomy for APA varied with age: younger than 35 years, between ages 35 and 65 years, and older than 65 years. As patient age increased, the percentage of patients with complete clinical success after adrenalectomy trended down (Figure 1A). However, most patients experienced at least partial clinical success even in the older than 65 years cohort (imaging only 90% [ $n = 9$ ] vs AVS 80% [ $n = 4$ ];  $P = .27$ ). There was no significant benefit to undergoing AVS with respect to clinical resolution rates for any age group (Figure 1A). Complete biochemical success after adrenalectomy was noted for at least 50% of patients regardless of AVS performance or age at surgery (Figure 1B). An even higher proportion of patients in each cohort, similarly irrespective of AVS confirmation of diagnosis, had normalization of the ARR postoperatively (Figure 2). It should be noted that the sample size for the 65 years and older cohort was small ( $n = 9$ ).

A subgroup for patients with tumor size less than 10 mm ( $n = 12$ ) was analyzed. There was no difference in outcomes in this subset of patients based on AVS for confirmation of diagnosis. Partial or complete clinical resolution occurred in 67% of patients with small tumors diagnosed with imaging only ( $n = 4$ ), and 100% of patients with small tumors who underwent AVS ( $n = 6$ ) ( $P = .22$ ). There were 2 patients with small tumors in the imaging-only group without clinical benefit from adrenalectomy. There were 3 patients, 2 of whom underwent AVS, who did not normalize their ARRs in the small tumor cohort ( $P = .51$ ).

Figure 1. Clinical and Biochemical Resolution of Hyperaldosteronism Stratified by Age

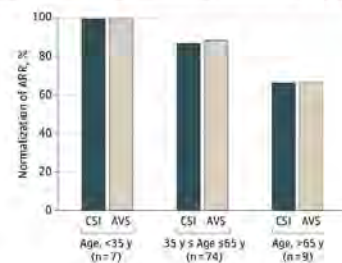


## Discussion

This study analyzed the experience of a group of experienced endocrine surgeons at 3 tertiary care medical centers caring for patients with PA over the past 15 years. Much literature has been published supporting the need for AVS in almost all patients with PA who are possible surgical candidates based on a reported high discordance rate between cross-sectional imaging results and lateralization on AVS. One study<sup>9</sup> reported that on the basis of CT findings alone overall, 42 patients (21.7%) would have been incorrectly excluded as candidates for adrenalectomy, and 48 patients (24.7%) may have undergone an inappropriate adrenalectomy. However, many of these patients had bilaterally normal or abnormal adrenal glands. They also suggested that patients younger than 40 years with a unilateral macronodule (>10 mm) may proceed directly to adrenalectomy<sup>9</sup>; this is a higher age cutoff than that espoused by the Endocrine Society.<sup>4</sup> These cutoffs are generally based on the fact that the incidence of nonfunctioning adrenal cortical nodules increases with age, with 10% or more of individuals 70 years or older harboring an adrenal mass detectable on imaging or autopsy.<sup>14</sup> There is a paucity of literature on the outcomes of patients with PA older than 35 years who present with a clear unilateral nodule with a normal contralateral gland on an adrenal protocol imaging study who proceed straight to adrenalectomy. Thus, this study excluded any patient who did not have these characteristics, regardless of age. In this context, the imaging concordance rate with AVS was 100%. It should be noted that the specificity<sup>15</sup> and sensitivity of adrenal CT for adrenal adenoma are 98% and 88%, respectively, while the sensitivity of MRI for lipid-rich adenomas approaches 100%, although that for lipid-poor adenomas (up to 15%-30% of adenomas) is significantly lower (13%-75%).<sup>16</sup>

Consequently, the Subtyping Primary Aldosteronism: a Randomized Trial Comparing Adrenal Vein Sampling and Computed Tomography Scan (SPARTACUS) trial<sup>17</sup> attempted to definitively address whether adrenal CT was equivalent to AVS for

Figure 2. Normalization of Aldosterone-to-Renin (ARR) Ratio by Age



AVS indicates adrenal venous sampling; CSI, contralateral suppression index.

the discrimination of APA from BAH.<sup>17</sup> Patients were randomly assigned to receive CT-based treatment or AVS-based treatment. The authors found no difference in outcomes between the 2 groups.<sup>17</sup> This study has been heavily criticized for several reasons, including its primary end point of DDD of antihypertensive medication at 1 year instead of the more pertinent finding of biochemical normalization, a sample size too small to prove noninferiority, and a cohort not representative of patients with PA.<sup>18,19</sup> Therefore, whether clinicians may rely on imaging for diagnosis without confirmatory AVS for well-selected patients remains an unresolved question in the PA literature.

The Primary Aldosteronism Surgical Outcome (PASO) study<sup>13</sup> developed consensus criteria for outcomes of adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism. The definitions for clinical and biochemical success in this study were as prescribed by the PASO group, with the exception of amount of antihypertensive medication, which was described by absolute numbers instead of DDDs, a limitation of the database. They reported a complete clinical success rate of 37% and a partial clinical success rate of 47% overall.<sup>13</sup> This patient cohort experienced similar clinical success rates, independent of whether AVS was performed,



with complete clinical success rates of 43.6% (imaging only) vs 42.2% (AVS) and partial clinical success rates of 47.4% (imaging only) and 51.1% (AVS). The complete biochemical cure rate reported by the PASO group (94%) was slightly higher than that observed in this study; however, the aldosterone normalization rate was 98.8% in imaging-only patients and 95.6% in AVS patients, while 10% of imaging-only patients and 11.1% of AVS patients remained hypokalemic postoperatively, accounting for the discrepancy. The relatively high rates of persistent hypokalemia seen postoperatively may be explained by the significantly shorter follow-up time in this subset of patients. Lastly, the PASO group found that younger patients had a higher likelihood of complete clinical success and clinical benefit.<sup>13</sup> Our study supports this finding, although this was also unrelated to the performance of AVS. Nonetheless, resolution of aldosterone oversecretion and normalization of ARR remained high regardless of age. As previously stated, aldosterone excess on its own confers higher morbidity independent of degree of hypertension.<sup>5-7</sup>

It is important to emphasize that patients with small adenomas (<10 mm), bilaterally abnormal glands, or bilaterally normal glands with biochemical evidence of primary aldosteronism should generally undergo AVS prior to adrenalectomy because laterality and disease subtype are not easily characterized based on imaging for these patients. Yet, because many patients with PA have a unilateral tumor with a normal contralateral gland, a large proportion may be able to proceed directly to surgery. A 2018 study<sup>20</sup> found that of 1376 patients with benign adrenal tumors found on imaging, including adenoma, cortical thickening, and hyperplasia, only 14% had bilateral adrenal abnormalities. Of those patients with unilateral adenomas, only 23.8% had tumors less than 10 mm.<sup>20</sup> At our institution, of 93 patients who underwent adrenalectomy for PA, 14 did not have a clear-cut unilateral adenoma, and an additional 7 had a tumor less than 10 mm. This suggests that, for our population, approximately 77% of patients with PA under consideration for adrenalectomy could potentially forego AVS preoperatively. Although our study found no significant difference in clinical or biochemical resolution between the 6 patients with small tumors who proceeded to surgery based on cross-sectional imaging alone and the 6 patients with small tumors who underwent AVS preoperatively, the sample size was too small to assert that AVS might not always be necessary in this patient subgroup.

The instances of AVS failure that occurred did not appear to ultimately affect outcomes. The calculated AVS failure rate of 16.7% for this study was well in line with previously reported numbers; success rates are reported to range from 30% to 96% and are largely based on operator experience and case volume.<sup>12,21,22</sup> Regarding the 7 patients with PA for whom AVS failed who then proceeded with surgery based on the cross-sectional imaging results, all experienced resolution of their hyperaldosteronism postoperatively. Notably, this is in the context of treatment by expert assessment teams not universally available to patients. One might argue that only clinicians who are specialists in the surgical management of primary aldosteronism should consider proceeding to adrenalectomy without the results of successful AVS.

#### Limitations

There were limitations to this study. Approximately half of the patients did not have 6-month follow-up data, although the median follow-up was 5.5 months. As discussed, the database used for this study only contained data regarding the number of antihypertensive medications; therefore, DDDs could not be assigned. In future studies, it would be useful to compare DDDs instead of absolute numbers of medications prescribed. Another limitation was the relatively small sample size. The rigorous exclusion of any patient who did not have a unilateral adenoma with a normal contralateral gland diminished the size of the cohort substantially. Lastly, this was a retrospective study, subject to all the biases intrinsic to that type of review, although the tri-institutional nature of the database may assuage some of the selection bias.

#### Conclusions

Cross-sectional imaging is sensitive for adrenal adenoma and highly specific. Adrenal venous sampling, while accurate for definitive diagnosis of APA when performed successfully, is invasive and prone to failure even when executed by an expert interventionalist. Adrenalectomy is a safe and low-risk operation in practiced hands. In the setting of the appropriate clinical presentation and a definite unilateral adenoma with a normal contralateral gland, considering patient preference and circumstances, an experienced surgeon may reasonably offer to proceed to adrenalectomy directly or to undergo AVS during the informed consent process without adversely affecting patient outcomes.

#### ARTICLE INFORMATION

**Accepted for Publication:** August 11, 2020.

**Published Online:** November 4, 2020.  
doi:10.1001/jamasurg.2020.5011

**Author Contributions:** Dr Zarnegar had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

**Concept and design:** Thiesmeyer, Ullmann, Beninato, Finnerty, Fahey, Zarnegar.

**Acquisition, analysis, or interpretation of data:** All authors.

**Drafting of the manuscript:** Thiesmeyer, Stamatiou, Beninato, Zarnegar.

**Critical revision of the manuscript for important intellectual content:** Thiesmeyer, Ullmann, Limberg, Stefanova, Beninato, Finnerty, Vignaud, Leclerc, Fahey, Brunaud, Mirallié, Zarnegar.

**Statistical analysis:** Thiesmeyer, Ullmann, Stamatiou, Limberg, Stefanova, Beninato, Zarnegar.

**Administrative, technical, or material support:** Ullmann, Stefanova, Finnerty, Leclerc, Fahey, Brunaud.

**Supervision:** Beninato, Finnerty, Fahey, Mirallié, Zarnegar.

**Conflict of Interest Disclosures:** Dr Zarnegar reported personal fees from Beckton Dickinson outside the submitted work. No other disclosures were reported.

**Funding/Support:** The Department of Surgery at Weill Cornell Medical College provided the financial and material support for this work.

**Role of the Funder/Sponsor:** The funding source had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

## REFERENCES

- Mosso L, Carvajal C, González A, et al Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension*. 2003;42(2):161-165. doi:10.1161/01.HYP.0000079505.25750.11
- Monticone S, Burrello J, Tizzani D, et al Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(14):1811-1820. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.052
- Hannemann A, Wallaschofski H. Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies—a review of the current literature. *Horm Metab Res*. 2012;44(3):157-162. doi:10.1055/s-0031-1295438
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1889-1916. doi:10.1210/clinem.2015-4061
- Sechi LA, Novello M, Lapenna R, et al Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA*. 2006;295(22):2638-2645. doi:10.1001/jama.295.22.2638
- Bernini G, Galetta F, Franzoni F, et al Arterial stiffness, intima-media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2008;26(12):2399-2405. doi:10.1097/HJH.0b013e32831286fd
- Catena C, Colussi G, Lapenna R, et al Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension*. 2007;50(5):911-918. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.095448
- Kempers MJE, Lenders JWM, van Outhousden L, et al Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med*. 2009;151(5):329-337. doi:10.7326/0003-4819-151-5-200909010-00007
- Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery*. 2004;136(6):1227-1235. doi:10.1016/j.surg.2004.06.051
- Young WF. Primary aldosteronism: one picture is not worth a thousand words. *Ann Intern Med*. 2009;151(5):357-358. doi:10.7326/0003-4819-151-5-200909010-00013
- Limberg J, Ullmann TM, Gray KD, et al Laparoscopic adrenalectomy has the same operative risk as routine laparoscopic cholecystectomy. *J Surg Res*. 2019;241:228-234. doi:10.1016/j.jss.2019.03.042
- Young WF, Stanson AW. What are the keys to successful adrenal venous sampling (AVS) in patients with primary aldosteronism? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(1):14-17. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03450.x
- Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, et al Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(9):689-699. doi:10.1016/S2213-8587(17)30135-3
- Fassnacht M, Arit W, Bancos I, 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*. 2016;175(2):G1-G34. doi:10.1530/EJE-16-0467
- Park JJ, Park BK, Kim CK. Adrenal imaging for adenoma characterization: imaging features, diagnostic accuracies and differential diagnoses. *Br J Radiol*. 2016;89(1062):20151018. doi:10.1259/bjr.20151018
- Albano D, Agnello F, Midiri F, et al Imaging features of adrenal masses. *Insights Imaging*. 2019;10(1):1. doi:10.1186/s13244-019-0688-8
- Dekkers T, Prejbisz A, Kool LJS, et al Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(9):739-746. doi:10.1016/S2213-8587(16)30100-0
- Rossi GP, Funder JW. Adrenal venous sampling versus computed tomographic scan to determine treatment in primary aldosteronism (the SPARTACUS trial): a critique. *Hypertension*. 2017;69(3):396-397. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08820
- Beuschlein F, Mulatero P, Asbach E, et al The SPARTACUS trial: controversies and unresolved issues. *Horm Metab Res*. 2017;49(12):936-942. doi:10.1055/s-0043-120524
- Hao M, Lopez D, Luque-Fernandez MA, et al The lateralizing asymmetry of adrenal adenomas. *Journal of the Endocrine Society*. 2018;2(4):374-385. doi:10.1210/je.2018-00034
- Vonend O, Ockenfels N, Gao X, et al Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry. *Hypertension*. 2011;57(5):990-995. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168484
- Jakobsson H, Farnaki K, Sakinis A, Ehir O, Johannsson G, Ragnarsson O. Adrenal venous sampling: the learning curve of a single interventionalist with 282 consecutive procedures. *Diagn Interv Radiol*. 2018;24(2):89-93. doi:10.5152/di.2018.17397





## Hypertension resolution after adrenalectomy for primary hyperaldosteronism: Which is the best predictive model?

Jessica W. Thiesmeyer, MD<sup>a</sup>, Timothy M. Ullmann, MD<sup>a</sup>, Jacques Greenberg, MD<sup>a</sup>, Nicholas T. Williams, MPH<sup>b</sup>, Jessica Limberg, MD<sup>a</sup>, Dessislava Stefanova, MD<sup>a</sup>, Toni Beninato, MD, MS, FACS<sup>a</sup>, Brendan M. Finnerty, MD<sup>a</sup>, Timothée Vignaud, PhD<sup>c</sup>, Julie Leclerc, MD<sup>d</sup>, Thomas J. Fahey III, MD, FACS<sup>a</sup>, Eric Mirallie, MD<sup>e</sup>, Laurent Brunaud, MD<sup>d</sup>, Rasa Zarnegar, MD, FACS<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Surgery, Weill Cornell Medical College, New York-Presbyterian Hospital, New York, NY, USA

<sup>b</sup> Division of Biostatistics and Epidemiology, Department of Healthcare Policy & Research, Weill Cornell Medical College, New York-Presbyterian Hospital, New York, NY, USA

<sup>c</sup> Department of Surgery, Nantes University Hospital, Nantes, France

<sup>d</sup> Department of Surgery, Nancy University Hospital, Nancy, France

### ARTICLE INFO

Article history:  
Accepted 9 April 2020  
Available online xxx

### ABSTRACT

**Background:** We aimed to compare the predictive performance of three distinct clinical models purported to predict the resolution of aldosteronoma-associated hypertension after adrenalectomy.

**Methods:** A tri-institutional database of aldosteronoma patients who underwent adrenalectomy between 2004 and 2019 was retrospectively reviewed. The three models of interest incorporate various preoperative clinical factors, such as age and sex. The predictive accuracy, as measured by area under the curve of receiver operator characteristic, was estimated. Receiver operator characteristic was evaluated across the whole cohort, then stratified by treatment location.

**Results:** A total of 200 patients were included (91 American, 109 French). The clinicodemographic variables between groups were similar; the French cohort had a lower mean body mass index ( $P = .02$ ). The overall complete clinical resolution of hypertension after adrenalectomy for the entire data set was 45.5% ( $n = 91$ ). The regression coefficients in the Utsumi et al (2014) Japanese model produced a superior overall area under the curve (0.78, 95% confidence interval [CI] [0.71–0.84]). This model also performed best when the cohort was stratified by treatment location (French area under the curve = 0.74, 95% CI [0.64–0.83], US area under the curve = 0.82, 95% CI [0.72–0.91]).

**Conclusion:** When comparing three predictive models of aldosteronoma-associated hypertension resolution after adrenalectomy, the Utsumi et al model demonstrated the highest predictive validity across all cohorts. Counseling based on this model regarding probability of cure is recommended.

© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

### Introduction

Primary aldosteronism (PA), otherwise known as Conn's syndrome, is widely accepted as the most common form of secondary hypertension, of which aldosterone-producing adenoma (APA) and bilateral adrenal hyperplasia (BAH) are subtypes. Historically, PA was

only diagnosed in the presence of overt hypokalemia, which led to an underestimation of the prevalence of this disease. More recent studies estimate the prevalence of PA to be approximately 6% of all patients with hypertension,<sup>1–4</sup> the majority of whom are ultimately diagnosed with BAH, and 27% are found to harbor an APA.<sup>2</sup> Primary hyperaldosteronism has been shown to independently lead to ventricular hypertrophy, depressed glomerular filtration rate, and vascular disease.<sup>5–7</sup> Most of these changes have been demonstrated to be at a minimum partially reversible in APA patients after resection.<sup>5,7</sup>

Therefore, it is important to distinguish between APA and BAH, as management differs considerably. Patients diagnosed with BAH are managed medically with mineralocorticoid receptor

\* Reprint requests: Rasa Zarnegar, MD, FACS, Professor of Surgery Frank Glenn Faculty Scholar in Surgery, Director of Robotic Surgery, Weill Cornell Medicine, Division of Endocrine and Minimally Invasive Surgery, Department of Surgery, 525 East 68th Street, K-836, New York, NY 10065, USA.

E-mail address: [ra22002@med.cornell.edu](mailto:ra22002@med.cornell.edu) (R. Zarnegar).

antagonists.<sup>8</sup> Unilateral laparoscopic adrenalectomy is the treatment of choice for patients with APAs,<sup>8</sup> as most patients will measurably improve with respect to blood pressure control and serum potassium levels with definitive surgical therapy.<sup>9–13</sup> The hypertension cure rate after adrenalectomy in these patients, defined as a normal blood pressure (< 140/90 mm Hg) without requirement for antihypertensive medication, has been reported to range from 31% to 62%,<sup>9–14</sup> although most studies cite rates closer to 33%.<sup>9,12–14</sup>

Several models that have been described in the literature profess to predict, based on preoperative clinical variables, which APA patients are most likely to be cured of their hypertension after adrenalectomy. Three such models are the Zarnegar et al<sup>15</sup> Aldosteronoma Resolution Score (ARS), the Utsumi et al<sup>16</sup> nomogram, and the Wachtel et al<sup>17</sup> scoring system. The ARS was derived from and validated against two databases from independent, tertiary academic centers in the United States, using a predictive logistic regression model.<sup>15</sup> A total of 4 factors were found to yield the best predictive model: female sex, duration of hypertension  $\leq 6$  y, body mass index (BMI)  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup>, and 2 or fewer antihypertensive medications.<sup>15</sup> The Utsumi et al<sup>16</sup> nomogram was constructed using a multi-institutional data set of Japanese patients that was split—80% of patients were allocated to the derivation group and 20% to the validation set. They used multivariate logistic regression analysis to identify predictors, namely, age, male sex, duration of hypertension, and number of antihypertension drug classes.<sup>16</sup> Regression coefficients were calculated, and a nomogram was described.<sup>16</sup> The Wachtel et al<sup>17</sup> scoring system was created based on a single American tertiary hospital center data set. Receiver operating characteristic curves identified clinical variables with maximal sensitivity for cure. The authors determined that female sex, BMI  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup>, duration of hypertension < 5 y, serum creatinine  $\leq 0.8$  mg/dL, and < 2 preoperative antihypertensive medications were the most important factors in terms of long-term blood pressure control outcomes.<sup>17</sup> The parameters for each model are noted in Table 1. All data sets included only adult APA patients who underwent adrenalectomy.<sup>15–17</sup> None of the models incorporated the performance of adrenal venous sampling as a predictive variable for clinical resolution of hypertension, and only a subset of patients from each derivation cohort underwent adrenal venous sampling for diagnosis.<sup>15–17</sup>

The ARS has been assessed for generalizability and accuracy in the literature.<sup>15</sup> It has been demonstrated to have moderate-to-good predictive validity within North America and in Japan,<sup>18,19</sup> although it is potentially less applicable to European and Australian patients.<sup>18,20,21</sup> The Utsumi et al<sup>16</sup> nomogram and the Wachtel et al<sup>17</sup> scoring system have not been similarly tested for external validity across alternate patient cohorts. None of the three models have been directly compared with other analogous clinical models. This study aimed to assess the predictive validity of these three models, using a tri-institutional, multinational database to inform clinicians as to which is the most reliable.

## Methods

### Validation cohort

A prospectively maintained database of adult APA patients who underwent adrenalectomy between October 2004 and September 2019 at Weill Cornell Medical College (New York, NY, USA), Nancy University Hospital (Nancy, France), or Nantes University Hospital (Nantes, France), all of which are tertiary academic centers, was retrospectively reviewed. Primary hyperaldosteronism was defined as a history of persistent, difficult-to-control hypertension, with biochemical evidence of hyperaldosteronism, with or without

hypokalemia. Biochemical evidence consisted of a plasma aldosterone-to-renin ratio > 20, with suppressed plasma renin activity < 1 ng/mL/h, and a plasma aldosterone concentration  $\geq 15$  ng/dL. APA patients were differentiated from those with BAH based on identification of a unilateral adrenal adenoma with a normal contralateral gland on computed tomography scan or magnetic resonance imaging. Confirmatory adrenal venous sampling was performed as indicated.

Preoperative clinical variables, including age, sex, BMI, smoking status, duration of hypertension, ambulatory blood pressure, number of antihypertensive medications, and Charlson Comorbidity index, were identified. In addition, pertinent preoperative serum biochemistries and imaging results were collected. Serum creatinine was converted from  $\mu\text{mol/L}$  to mg/dL, using a conversion factor of 88.42. There were 3 patients with end-stage renal disease on hemodialysis who were excluded from the analysis of the predictive performance of the Wachtel et al<sup>17</sup> scoring system. Postoperative clinical resolution of APA-associated hypertension was defined as an ambulatory systolic blood pressure  $\leq 140$  mm Hg and diastolic blood pressure  $\leq 90$  mm Hg on routine follow-up with discontinuation of all antihypertensive medications.

The institutional review boards at all institutions approved this study. A patient data-sharing agreement was approved among institutions. All patients provided written informed consent for chart review. Nancy University Hospital patients participate in the clinical trial NCT03410394, which is the Registry of Endocrine Tumors (Thyroid, Parathyroid, Adrenal, Endocrine Pancreas, Endocrine Digestive Tube). Protected health information confidentiality was strictly preserved in accordance with hospital policy and the Health Insurance Portability and Accountability Act.

### Statistical analysis

Descriptive statistics were used to analyze and summarize the validation data set. The cohort was divided into 2 subgroups based on potential divergences in patient population and outcomes between the 2 French and the American university hospitals. The Pearson  $\chi^2$  statistic, Student's *t* test, and Wilcoxon rank-sum test were applied as appropriate. The Student's *t* test was used when interval or continuous data were normally distributed. The Wilcoxon rank-sum was employed when it was nonnormally distributed. Statistical significance was evaluated at the 0.05 alpha level. All descriptive statistical analyses were performed using Stata software, v 15.1 (Stata Corp, College Station, TX, USA).

The predictive performance, as measured by the area under the curve (AUC), of the 3 models for the resolution of APA-associated hypertension was estimated using non-parametric bootstrapped (10,000 re-samples) receiver operator characteristics (ROC). ROC was evaluated across the entire patient cohort and stratified by country of treatment. With respect to the Utsumi et al<sup>16</sup> model, the probability of symptom resolution was estimated using the regression coefficients that define the nomogram. Patients were scored appropriately according to the Zarnegar et al<sup>15</sup> and Wachtel et al<sup>17</sup> systems. The probability of postoperative hypertension resolution was estimated as the proportion of patients with that score who experienced clinical cure in the corresponding original study (Zarnegar et al<sup>15</sup> [Fig 1, A], Wachtel et al<sup>17</sup> [Fig 1, C]). The 2.5th percentile and 97.5th percentile of the distribution of bootstrapped AUCs were taken as the bounds for the 95% confidence interval (CI) of the AUC. This analysis was performed in R, v 3.6.2.

## Results

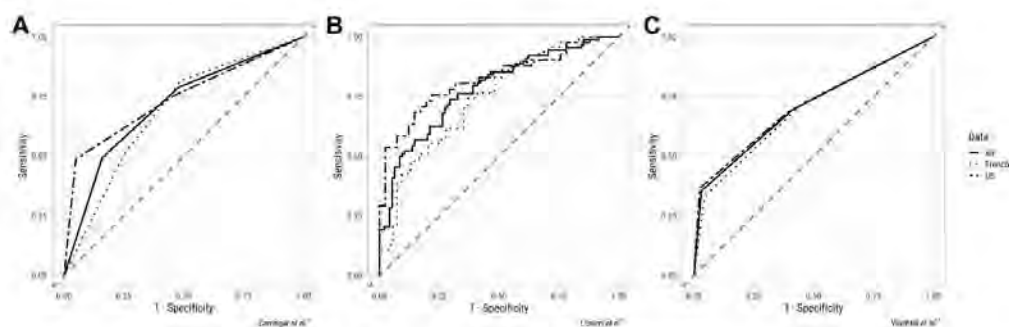
A total of 200 patients were included in the analysis. The national cohorts were relatively evenly represented—46% of patients



**Table 1**  
Model parameters

Zarnegar et al <sup>15</sup>		Wachtel et al <sup>17</sup>		Utsumi et al <sup>16</sup>	
Female sex BMI $\leq 25$ kg/m <sup>2</sup> Duration of hypertension $\leq 6$ y Antihypertensive medications $\leq 2$ <sup>†</sup>		Female sex BMI $\leq 25$ kg/m <sup>2</sup> Duration of hypertension $< 5$ y Antihypertensive medications $< 2$ Serum creatinine $\leq 0.8$ mg/dL		Male sex age Duration of hypertension Number of antihypertensive drug classes	
<u>Score range</u>	<u>Cure rate (%)</u>	<u>Score range</u>	<u>Cure rate (%)</u>		
0–1	27.6	0–1	3.4		
2–3	42.6	2–3	34.8		
4–5	75.0	4–5	100.0		

BMI, body mass index.

<sup>†</sup> The nomogram figure may be referenced for clinical use at Utsumi et al.<sup>16</sup><sup>‡</sup> Each parameter for the Wachtel et al<sup>17</sup> model and the ARS is assigned 1 point, except for 2 or fewer antihypertensive medications in the ARS, which is assigned 2. A total score is calculated out of 5 points for both scoring systems.<sup>§</sup> As reported in the original papers.**Fig.** Receiver operator characteristic curves for models stratified by cohort.

were treated in the United States and 54% underwent therapy in France. Relevant clinical and demographic variables were similar between groups (Table II). The only difference appreciated was with respect to mean BMI. The French patients were leaner, with a mean BMI of 27.4 compared with 29.3 in the American patients ( $P = .02$ ). BMI is a predictive factor for hypertension resolution after adrenalectomy according to the Zarnegar et al<sup>15</sup> and Wachtel et al<sup>17</sup> models. The factors that were incorporated into the 3 predictive models, including age, sex, duration of hypertension, serum creatinine, and number of antihypertensive medications did not otherwise vary between groups. Close to one half of the patients in the overall cohort were hypokalemic preoperatively (49.5%,  $n = 108$ ). Plasma aldosterone-to-renin ratios were extremely elevated overall (median 114, interquartile range [IQR] [58–218]) (Table II). The overall complete clinical resolution of hypertension after adrenalectomy for the entire validation data set was 45.5% ( $n = 91$ ). The proportion of patients who were clinically cured was the same regardless of treatment location; 44.0% ( $n = 40$ ) in the United States versus 46.8% ( $n = 51$ ) in France ( $P = .69$ ). It also did not vary based on performance of adrenal venous sampling for diagnosis ( $P = .30$ ). Of those patients whose hypertension did not completely resolve, an additional 41.5% ( $n = 83$ ) had improvement in their blood pressure control, with normal blood pressure on fewer antihypertensive medications on follow-up postoperatively. Median follow-up for the overall cohort was 85 days (IQR 37–520).

ROC curves were generated to measure the out-of-sample predictive performance of the 3 models (Fig 1). Estimated AUCs for all models were delineated by treatment location and also calculated

for the total cohort (Table III). The regression coefficients described by Utsumi et al<sup>16</sup> demonstrated the largest AUC across both locations when compared with the ARS<sup>15</sup> and the Wachtel et al<sup>17</sup> scoring system. The mean AUC for the French cohort was 0.74 (CI 0.64–0.83) and for the US cohort the AUC was 0.82 (CI 0.60–0.83). The composite mean AUC generated by the Utsumi et al<sup>16</sup> model when applied to the entire cohort was 0.78 (CI 0.71–0.84). This was superior to the other models as well (Table III).

## Discussion

PA is an important cause of hypertension in the general population and is notably more prevalent the greater the severity of hypertension.<sup>2</sup> Prevalence increases to 20% in cases of resistant hypertension.<sup>22</sup> The risk of cerebrovascular and cardiovascular complications is significantly increased when compared with matched primary hypertension patients.<sup>2,23,24</sup> Almost all patients with PA secondary to aldosterone-producing adenomas who undergo adrenalectomy can reasonably expect to see significant improvement in their blood pressure control postoperatively; however, only about one-third of patients will be cured.<sup>9–14</sup> The calculated cure rate for this study was on the higher end of previously published values at 45.5% ( $n = 91$ ) with a median follow-up of 3 months. It is critically important to the informed consent process for surgeons to be able to offer patients data-driven predictions regarding who has a realistic chance at cure and who will likely see improvement at best. This may affect patients' decisions regarding treatment course.

**Table II**  
Patient characteristics

	US (N = 91)	France (N = 109)	P value <sup>a</sup>	Total cohort (N = 200)
Mean age, y	49.5 (11.4)	51.8 (10.4)	.13	50.8 (10.9)
Sex, female	41 (45%)	49 (45%)	.99	90 (41.3%)
Mean BMI, kg/m <sup>2</sup>	29.3 (6.1)	27.4 (5.4)	.02	28.3 (5.8)
Obese (BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	34 (37.4%)	33 (30.3%)	.29	85 (39.0%)
Current smoker	7 (7.7%)	10 (9.2%)	.71	17 (8.5%)
Charlson-Deyo comorbidity index <sup>b</sup>	1 (0–2)	1 (0–2)	.45	1 (0–2)
Duration of hypertension, y	10.7 (10.1)	7.4 (7.2)	.09	5 (2–13)
Ambulatory blood pressure, mm Hg				
Systolic	147 (132–158)	150 (135.5–160)	.42	150 (135–160)
Diastolic	88 (80–95)	90 (80–99)	.66	89 (80–96)
Number of antihypertensive drugs	3 (2–4)	2.5 (2–3)	.32	3 (2–4)
Serum creatinine, mg/dL	0.9 (0.7–1.1)	0.9 (0.8–1.0)	.16	0.9 (0.7–1.1)
Serum potassium, mmol/L	3.4 (3.1–4.0)	3.4 (3.1–3.7)	.29	3.4 (3.1–3.9)
Hypokalemia (<3.5 mmol/L)	47 (51.7%)	61 (56.0%)	.54	108 (49.5%)
Plasma aldosterone, ng/dL	35.4 (23–54)	31.9 (20.5–45)	.24	33.6 (21–49)
Plasma ARR	122.3 (49.4–236.2)	114 (65–207)	.81	114 (58.7–218.3)

NOTE: Data are presented as n (%), mean (SD), or median (IQR).

ARR, aldosterone-to-renin ratio; BMI, body mass index.

<sup>a</sup> American group versus French group.<sup>b</sup> The Charlson-Deyo value is a weighted score derived from the sum of the scores for each of the comorbid conditions listed in the Charlson Comorbidity Score Mapping Table. The range for this value is between 0 and 25.**Table III**  
Estimated mean area under the curve for predictive models stratified by cohort

Model	US (N = 91)	French (N = 109)	Total cohort (N = 200)
Zarnegar et al <sup>9</sup>	0.74, [0.63–0.84]	0.69, [0.58–0.79]	0.71, [0.64–0.78]
Utsumi et al <sup>16</sup>	0.82, [0.72–0.91]	0.74, [0.64–0.83]	0.78, [0.71–0.84]
Wachtel et al <sup>17</sup>	0.71, [0.60–0.81]	0.69, [0.53–0.84]	0.70, [0.62–0.78]

NOTE: Data are presented as mean AUC, [95% confidence interval].

It remains unclear based on the current literature as to which APA-associated hypertension resolution predictive model should be utilized by clinicians to facilitate shared decision-making with patients. This study, which primarily aimed to evaluate and compare available models, employed an independent validation cohort of 200 French and American patients who underwent adrenalectomy for APA during the past 15 years. Studies have demonstrated moderate-to-good validity for the ARS<sup>15</sup> with respect to North American populations, but less so when applied to Europeans, including the French.<sup>18,20</sup> The results of this study are consistent with the literature, insofar as the ARS performed best in the US cohort, with a mean AUC of 0.74. Nevertheless, the Utsumi et al<sup>16</sup> nomogram was still found to outperform the ARS with respect to the American patients (mean AUC 0.82), and overall (mean AUC 0.78). The Wachtel et al<sup>17</sup> scoring system and the ARS performed similarly across all 3 patient cohorts, although the ARS may have a slightly better predictive validity, especially when applied to American patients. Both models were derived and validated using databases from tertiary care centers within the US and predict hypertension resolution best within that patient cohort in this study. This may be a consequence of the larger proportion of morbidly obese patients in the United States. These 2 models found preoperative BMI to be an independent predictor for hypertension resolution, but the Utsumi et al model did not.<sup>15–17</sup> The French and the American cohorts in this study were similar with respect to all predictive factors for the 3 models except for BMI. The Utsumi et al<sup>16</sup> nomogram, on the other hand, was derived and validated against a database consisting of Japanese patients and has now been further validated against American and European patients, which speaks to its clinical generalizability.

The main limitation of this study is the lack of 6-month follow-up data for the majority of the patients ( $n = 132$ ). However, the

median follow-up for the US cohort was more than 1 y (443 days, IQR [60–1,004]), and the Utsumi et al<sup>16</sup> nomogram demonstrated the best predictive ability within this group. Furthermore, the proportion of patients found to be clinically cured was as expected according to the literature and was completely concordant between the French and the American cohorts. Therefore, it is reasonable to accept the Utsumi et al<sup>16</sup> nomogram's superior performance for the overall cohort as accurate, regardless of the slightly limited follow-up time for the larger group. There was a second major limitation of this study. As a consequence of the diverse methods of model derivation and decision-making regarding outcomes employed by each group of authors for the models under consideration, it was statistically unsound to attempt to calculate *P* values for the magnitude of the difference between mean AUCs. Only the absolute value of the AUCs could be reported. There is a slight discrepancy between our definition of clinical resolution of hypertension and the definition of "complete clinical success" as described by the Primary Aldosteronism Surgical Outcome study<sup>25</sup> that is intrinsic to the institutional database utilized in this analysis. Namely, the blood pressure cutoff for normal is defined as  $\leq 140/90$  mm Hg rather than  $< 140/90$  mm Hg. Last, as a retrospective study, these results are subject to the biases intrinsic therein. Then again, this validation cohort was compiled from 3 tertiary care hospitals across 2 countries with multiple contributing attending surgeons, which may assuage some of selection bias and increase generalizability.

In conclusion, three predictive clinical models of aldosterone-producing adenoma-associated hypertension resolution after adrenalectomy were compared via area under the receiver operator characteristic curves that were generated using figures and formulas from the original studies. The Utsumi et al<sup>16</sup> nomogram demonstrated the best performance independent of treatment location and for the overall cohort. Clinicians may find this



nomogram helpful with respect to patient counseling to provide the most accurate predictions regarding likelihood of cure with surgical intervention. Future studies should be directed at further validating this predictive model in larger and more diverse patient data sets.

#### Funding/Support

Nicholas Williams, MPH, was partially supported by the following grant: Clinical and Translational Science Center (CTSC) of New York, Medical College, Cornell University, USA (1-UL1-TR002384–01). This funds a small portion of his salary with respect to providing biostatistical services to investigators who access the resources of the CTSC. The authors have no other external funding sources to report.

#### Conflict of interest/Disclosure

The contributing authors do not have any related conflicts of interest to declare and have approved the final manuscript for submission.

#### References

- Mosso L, Carvajal C, González A, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension*. 2003;42:161–165.
- Monticone S, Burrello J, Tizzani D, et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1811–1820.
- Williams JS, Williams GH, Raji A, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in mild to moderate hypertension without hypokalaemia. *J Hum Hypertens*. 2006;20:129–136.
- Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3266–3281.
- Sechi LA, Novello M, Lapenna R, et al. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA*. 2006;295:2638–2645.
- Bernini G, Galetta F, Franzoni F, et al. Arterial stiffness, intima-media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2008;26:2399–2405.
- Catena C, Colussi G, Lapenna R, et al. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension*. 2007;50:911–918.
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:1889–1916.
- Blumenfeld JD, Sealey JE, Schlüssel Y, et al. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med*. 1994;121:877–885.
- Stowasser M, Klemm SA, Tunny TJ, Storie WJ, Rutherford JC, Gordon RD. Response to unilateral adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma: effect of potassium levels and angiotensin responsiveness. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1994;21:319–322.
- Harris DA, Au-Yong I, Basnyat PS, Sadler GP, Wheeler MH. Review of surgical management of aldosterone secreting tumours of the adrenal cortex. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29:467–474.
- Carter Y, Roy M, Sippel RS, Chen H. Persistent hypertension after adrenalectomy for an aldosterone-producing adenoma: weight as a critical prognostic factor for aldosterone's lasting effect on the cardiac and vascular systems. *J Surg Res*. 2012;177:241–247.
- Sawka AM, Young WF, Thompson GB, et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med*. 2001;135:258–261.
- Meyer A, Brabant G, Behrend M. Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism. *World J Surg*. 2005;29:155–159.
- Zarnegar R, Young WF, Lee J, et al. The aldosteronoma resolution score: predicting complete resolution of hypertension after adrenalectomy for aldosteronoma. *Ann Surg*. 2008;247:511–518.
- Utsumi T, Kamiya N, Endo T, et al. Development of a novel nomogram to predict hypertension cure after laparoscopic adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. *World J Surg*. 2014;38:2640–2644.
- Wachtel H, Cerullo I, Bartlett EK, et al. Long-term blood pressure control in patients undergoing adrenalectomy for primary hyperaldosteronism. *Surgery*. 2014;156:1394–1402;discussion 1402.
- Vorselaars WMCM, van Beek D-J, Postma EL, et al. Validation of the aldosteronoma resolution score within current clinical practice. *World J Surg*. 2019;43:2459–2468.
- Utsumi T, Kawamura K, Imamoto T, et al. High predictive accuracy of Aldosteronoma Resolution Score in Japanese patients with aldosterone-producing adenoma. *Surgery*. 2012;151:437–443.
- Pasquier L, Kirouani M, Fanget F, et al. Assessment of the Aldosteronoma resolution score as a predictive resolution score of hypertension after adrenalectomy for aldosteronoma in French patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2017;402:309–314.
- Aronova A, Gordon BL, Finnerty BM, Zarnegar R, Fahey TJ. Aldosteronoma resolution score predicts long-term resolution of hypertension. *Surgery*. 2014;156:1387–1392;discussion 1392.
- Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2002;40:892–896.
- Mulatero P, Monticone S, Bertello C, et al. Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4826–4833.
- Milliez P, Girerd X, Plouin P-F, Blacher J, Safar ME, Mourad J-J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1243–1248.
- Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:689–699.

**Vu, le Président du Jury,**

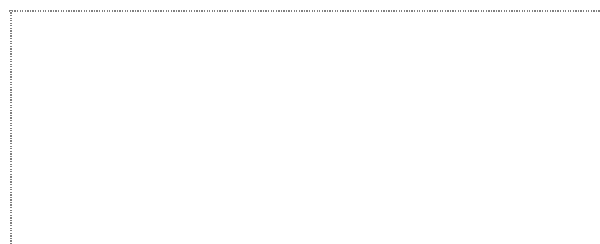
**(tampon et signature)**



Professeur Antoine HAMY

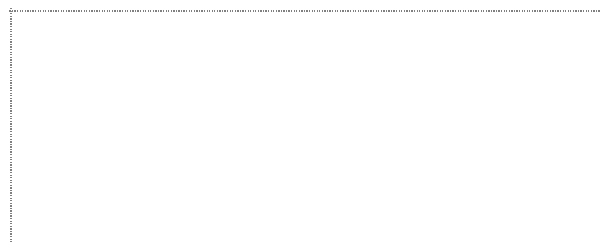
**Vu, le Directeur de Thèse,**

**(tampon et signature)**



Professeur Eric MIRALLIÉ

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET

**Titre de Thèse :** SURRÉNALECTOMIE POUR ADÉNOME DE CONN : ÉTUDE FRANÇAISE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE ÉVALUANT LES RÉSULTATS DE LA CHIRURGIE ET ÉTUDE PROSPECTIVE BICENTRIQUE ÉVALUANT LES MODIFICATIONS DE RIGIDITÉ ARTÉRIELLE APRÈS CHIRURGIE.

---

## RESUME

Ce travail s'intéresse à la prise en charge chirurgicale de l'hyperaldostéronisme primaire latéralisé (adénome de Conn). Deux études sont présentées : une étude française multicentrique rétrospective sous l'égide de l'association francophone de chirurgie endocrinienne (AFCE) et du registre européen de chirurgie des tumeurs endocrines (Eurocrine®), et une étude bi-centrique prospective de la rigidité artérielle après chirurgie. Le respect des recommandations européennes pour le diagnostic de cette pathologie est encore imparfait. Des guérisons clinique et biologique complètes sont obtenues dans 42% et 82% des cas respectivement. Les seuls facteurs prédictifs de succès de la chirurgie retrouvés sont le nombre de traitements antihypertenseurs en préopératoire et l'absence d'antécédent d'évènement cardiovasculaire. La vitesse de l'onde de pouls n'est pas impactée par la chirurgie (analyse intermédiaire).

---

## MOTS-CLES

HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE, ADÉNOME DE CONN, FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE GUÉRISON, RIGIDITÉ ARTÉRIELLE, VITESSE DE L'ONDE DE POULS, POPMÈTRE, SURRÉNALECTOMIE