
UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE 2021

N° 278

**THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Diplôme d'État
Mention D.E.S. Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition

PAR

Sarah HOMSI
Née le 24/03/1993 à STRASBOURG

**Intérêt du dosage de l'ACTH à minuit versus 8 heures dans le diagnostic
étiologique du syndrome de Cushing.**

Présidente de thèse : Madame la Professeure Nathalie JEANDIDIER
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Thibault BAHOUAGNE

**FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET
SCIENCES DE LA SANTÉ**

Edition SEPTEMBRE 2021
Année universitaire 2021-2022



- **Président de l'Université** : M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** : M. SIBILIA Jean
- **Premier Doyen de la Faculté** : M. DERUELLE Philippe
- **Doyens honoraires** : (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** : M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** : M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GALY Michaël

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUUX Rémy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénom	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRP5 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP5 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP5 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP5 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP5 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP5 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP5 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP5 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	NRP5 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRP5 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP5 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP5 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP5 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP5 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP5 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP5 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP5 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP5 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFKREMER Samira P0060	NRP5 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP5 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP5 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP5 NCS	• Pôle d'Oncologie-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP5 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRP5 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP5 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP5 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP5 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP5 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP5 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP5 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP5 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP5 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP5 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP5 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRP5 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP5 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP5 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAILHAC Benoît P0078	NRP5 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP5 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP5 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP5 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement

NOM et Prénom	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd.B/H/C	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0938 / P0174	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital HautePierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de HautePierre	42.01 Anatomic
LESSINGER Jean-Marc P0	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HautePierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de HautePierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de HautePierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU- SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0093 / P0223	NRPô NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de HautePierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît M0061 / P0224	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Amaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU 	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre 	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC 	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Hépatodigestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC 	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC 	
SALVAT Eric	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP 	

	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)
--	---

M0142	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
	Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie , Radiothérapie
	Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique , addictologie Option : pharmacologie fondamentale
	Mme BIANCALANA Valérie M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
	BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
	CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
	Mme CEBULA Héléne M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
	CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
	CERRIER Thomas M0136		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
	CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CLERE-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
	Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
	DALI-YOUCEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
	DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme DINKELACKER Vera M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
	DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
	Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
	FELTEN Renaud M0139		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
	FILUSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
	GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
	GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
	GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
	GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
	Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
	Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
	LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne M0141		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joff rey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONA Christian P0166

Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		53.03 Médecine générale

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Haute-pierre
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Haute-pierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Haute-pierre
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
BELLOCO Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- o *pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)*
DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
HERBRECHT Raoul (Hématologie)
STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)	
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)	
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)	
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)	
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)	
Pr REIS Jacques	(2019-2020)	
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)	(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Généraliste) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CHÉLLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUCLOS Bernard (Hépto-Gastro-Hépatologie) / 01.09.19	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.08
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACOMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.09
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINGENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KREMER Michel / 01.05.98	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.69.55.07.08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graff enstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Straus" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Aux membres du Jury,

À Madame la Professeure Jeandidier,
Présidente de thèse,
Professeure d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques,
Je vous remercie de me faire l'honneur d'assurer la présidence de cette thèse. Je suis reconnaissante pour votre disponibilité, vos enseignements et vos encouragements.

À Monsieur le Docteur Bahougne,
Directeur de thèse,
Docteur en Endocrinologie et Maladies Métaboliques,
Merci de m'avoir conseillée et guidée. Merci pour ta disponibilité et ta grande patience jusqu'au bout. J'espère avoir été à la hauteur.

À Monsieur le Professeur Goichot,
Professeur en Médecine Interne et Nutrition,
Je suis honorée que vous ayez accepté de juger mon travail. Merci pour les enseignements reçus dans votre service durant mon cursus.

À Madame la Docteure Reix,
Docteure en Biologie,
Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de mon jury. J'espère que cette thèse aura su répondre à votre intérêt.

REMERCIEMENTS

À mes parents, Carla et Bassam,
Sans qui je ne serais jamais arrivée jusqu'ici. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi.

À mon frère et à ma sœur, William et Joanna,
Qui, sans le savoir, ont été une importante source de motivation.

À mon compagnon, Arthur,
Qui m'a soutenue, et surtout supportée, pendant toutes ces années.

À mes amis,
Aurore, merci pour ton soutien et ta présence sans failles depuis la P1.
Marion, qui m'a accompagnée et soutenue durant cette expérience.
Fiona, merci d'avoir veillé sur ma santé mentale.
Gaëlle et Thomas, merci d'être là, même si c'est de loin.
La meute, merci d'avoir occupé Arthur pendant ces longs weekends studieux.

À madame Lucile Haumesser,
Pour son aide précieuse dans la nébuleuse des statistiques.

À madame la Docteure Munch,
Qui a su m'aider, et toujours trouvé le temps pour répondre à mes questions

Aux équipes médicales durant mon cursus,
Pr Kessler (Endocrinologie Strasbourg), Dr Ortega (Endocrinologie Strasbourg), Dr Boullu-Sanchis (Endocrinologie Strasbourg), Dr Meyer (Endocrinologie Strasbourg), Dr Bonne-Juvigny (Gynécologie Strasbourg), Pr Pradignac (Nutrition Strasbourg), Dr Dos Reis (Nutrition Strasbourg), Dr Baltzinger (Endocrinologie Strasbourg), Dr Luca (Endocrinologie Strasbourg), Dr Smagala (Endocrinologie Colmar), Dr Racolta (Endocrinologie Colmar), Dr Mansour (Endocrinologie Colmar), Dr Gury (Endocrinologie Colmar), Pr Rongières (AMP Strasbourg), Dr Ohl (AMP Strasbourg), Dr Bettahar (AMP Strasbourg), Dr Badina-Schwartz (AMP Strasbourg), Dr Pirrello (AMP Strasbourg), Dr Lichtblau (laboratoire AMP Strasbourg), Dr Greze (laboratoire AMP Strasbourg), Dr Ladureau-Fritsch (laboratoire AMP Strasbourg), Dr Teletin (laboratoire

AMP Strasbourg), Dr Durand (laboratoire AMP Strasbourg), Dr Luton (laboratoire AMP Strasbourg), Pr Saussine (urologie-CECOS), Dr Dimitrov (néphrologie Haguenau), Dr Eprincharde (néphrologie Haguenau), Dr Georgieva (néphrologie Haguenau), Dr Kribs (néphrologie Haguenau), Dr Leon (néphrologie Haguenau), Dr Ott (néphrologie Haguenau), Dr Scheidt (néphrologie Haguenau).

Merci pour tous vos enseignements.

Aux équipes paramédicales,

En particulier l'équipe d'HDJ de médicale B, pour toutes ses ondes positives.

À mes co-internes, d'endocrinologie et d'ailleurs, particulièrement Grégoire et Youssef qui ont été d'une grande aide ce semestre.

TABLE DES MATIÈRES

I- <u>INTRODUCTION</u>	19
II- <u>MATÉRIEL ET MÉTHODE</u>	25
III- <u>RÉSULTATS</u>	28
IV- <u>DISCUSSION</u>	34
V- <u>CONCLUSION</u>	45
VI- <u>ANNEXES</u>	48
• <u>Tableau 1</u> : Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic de syndrome de Cushing.....	48
• <u>Tableau 2</u> : Résultats des explorations biologiques au diagnostic du syndrome de Cushing.....	49
• <u>Graphique 1</u> : Taux de cortisol plasmatique à minuit dans chaque groupe.....	50
• <u>Graphique 2</u> : Taux de cortisol libre urinaire des 24h dans chaque groupe.....	50
• <u>Graphique 3</u> : Taux de cortisol de 8h après test de freinage minute à la Dexamethasone dans chaque groupe.....	51
• <u>Graphique 4</u> : Taux de cortisol plasmatique sur le nyctémère dans les maladies de Cushing.....	51
• <u>Graphique 5</u> : Taux de cortisol plasmatique sur le nyctémère dans les adénomes cortisoliques surrénaliens.....	52
• <u>Graphique 6</u> : Taux de cortisol plasmatique sur le nyctémère dans les corticosurréalomes.....	52
• <u>Graphique 7</u> : Taux d'ACTH plasmatique sur le nyctémère dans les maladies de Cushing.....	53

- **Graphique 8** : Taux d'ACTH plasmatique sur le nycthémère dans les adénomes cortisoliques surrenaliens.....53
- **Graphique 9** : Taux d'ACTH plasmatique sur le nycthémère dans les corticosurrenalomes.....54
- **Graphique 10** : Taux d'ACTH à 8h versus minuit dans les cas de maladie de Cushing.....54
- **Graphique 11** : Taux d'ACTH à 8h versus minuit dans les cas de corticosurrenalomes.....55
- **Graphique 12** : Taux d'ACTH à 8h versus minuit dans les cas d'adénomes cortisoliques surrenaliens.....55
- **Graphique 13** : Taux d'ACTH à 8h versus minuit dans les cas d'adénomes cortisoliques surrenaliens ayant un cortisol de 8h après test de freinage minute à la Dexamethasone compris entre 18 et 50µg/l.....56
- **Graphique 14** : Taux d'ACTH à 8h versus minuit dans les cas d'adénomes cortisoliques surrenaliens ayant un cortisol de 8h après test de freinage minute à la Dexamethasone supérieur à 50µg/l.....56
- **Graphique 15** : Comparaison entre deux mesures d'ACTH à 8h dans les cas de maladie de Cushing.....57
- **Graphique 16** : Comparaison entre deux mesures d'ACTH à 8h dans les cas d'adénomes surrenaliens cortisoliques.....57
- **Graphique 17** : Comparaison entre deux mesures d'ACTH à 8h dans les cas de corticosurrenalomes.....58

VII- BIBLIOGRAPHIE.....59

Listes des abréviations utilisées

AC : adénome cortisolique surrénalien

ACTH : adrenocorticotropic hormone

CBG : cortisol binding globulin

CHRU : centre hospitalier régional universitaire

CLU : cortisol libre urinaire sur 24h

CP0h : cortisol plasmatique à minuit

CP8h : cortisol plasmatique à 8h

CRH : corticotropin-releasing hormone

CS : corticosurréalome

CS0h : cortisol salivaire à minuit

DXT : dexaméthasone

FM : freinage minute

IMC : indice de masse corporelle

IRM : imagerie par résonance magnétique

MC : maladie de Cushing

SC : syndrome de Cushing

SFE : société française d'endocrinologie

I- INTRODUCTION

Le syndrome de Cushing (SC) est une pathologie rare correspondant à l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques provoquées par un excès chronique de glucocorticoïdes (1), avec une incidence annuelle estimée entre 2 et 3 cas/million d'habitants/an (2) (3). Elle tient son nom du neurochirurgien Harvey Cushing, qui décrit en 1912 le cas clinique d'une patiente de 23 ans présentant une obésité, un hirsutisme et une aménorrhée, qu'il associa 20 ans plus tard à un « syndrome polyglandulaire » secondaire à une anomalie primaire hypophysaire entraînant une hyperplasie surrénalienne (4).

Le diagnostic du SC reste à ce jour un défi pour le clinicien. Les manifestations cliniques sont nombreuses et variées, et dépendent à la fois de la durée et de l'intensité de l'hypercortisolisme (5). Des situations cliniques fréquentes comme l'obésité, la prise de poids, la fatigue, la dépression, la nervosité, l'insomnie, l'hypertension artérielle, l'intolérance au glucose et le diabète peuvent faire évoquer un SC, mais sont peu spécifiques. Il peut être observé chez la femme un hirsutisme, une alopécie, de l'acné, des troubles du cycle. Certains signes cliniques sont plus discriminants, mais généralement moins sensibles, notamment la myopathie proximale, la propension à développer facilement des ecchymoses, les vergetures en particulier si elles sont pourpres et larges de plus de 1cm, la pléthore faciale (6). Le clinicien doit constituer un faisceau d'arguments anamnestiques et cliniques pour déterminer le degré de suspicion clinique et justifier ses explorations biologiques (7). En pratique, si la suspicion clinique est faible ou modérée, l'objectif sera d'éliminer le diagnostic de SC, et si la suspicion clinique est forte, les examens biologiques devront confirmer ce diagnostic (1).

Certains cas de SC peuvent avoir la particularité d'entraîner une sécrétion épisodique de cortisol, ce qui peut mettre en défaut les explorations biologiques (5). Le clinicien doit également prendre en compte certaines situations d'hyperactivation physiologique de l'axe adréno-hypothalamo-hypophysaire, autrement appelées « pseudo-Cushing », qui peuvent orienter à tort vers un SC par la présence de certains stigmates cliniques et/ou biologiques. Un pseudo-cushing peut être retrouvé dans des contextes de syndrome dépressif, d'éthylisme chronique, d'obésité morbide ou encore de diabète mal contrôlé (6).

Sur le plan étiologique, le SC peut être divisé en deux catégories (8) : le SC ACTH-dépendant et le SC ACTH-indépendant. Les SC ACTH-dépendants peuvent être liés à une origine hypophysaire (on parle alors de maladie de Cushing (MC)) ou une sécrétion ectopique d'ACTH (d'origine tumorale avec principalement les cancers pulmonaires à petites cellules et les tumeurs carcinoïdes bronchiques). Les SC ACTH-indépendants sont secondaires à une atteinte surrénalienne : adénome surrénalien (AC), carcinome surrénalien (aussi appelé corticosurréalome (CS)), hyperplasie bilatérale macrodonulaire des surrénales, dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales (sporadique ou associée au complexe de Carney) ou encore syndrome de McCune-Albright.

Les SC sont ACTH-dépendants dans 70 à 82% des cas, et sont principalement représentés par les MC (86-93%) en lien avec un microadénome (60%), un macroadénome (20%) ou une tumeur non visible (20%). Les SC ACTH-indépendants sont majoritairement secondaires à une tumeur surrénalienne unilatérale (adénome dans 65-72% et corticosurréalome dans 19-23% des cas) (9).

Le diagnostic du SC a fait l'objet de nombreuses recommandations des sociétés savantes. Les dernières en date ont été publiées par l'Endocrine Society en 2008 (6). Lors du dernier congrès de la Société Française d'Endocrinologie (SFE) en octobre 2020, de nouvelles recommandations ont été proposées et sont actuellement en cours d'écriture. Devant les situations cliniques évocatrices de SC, la SFE a recommandé en première intention de réaliser : un test de freinage minute (FM) par 1mg de dexaméthasone (DXT) ou un cortisol salivaire à minuit (CS0h) ou un cortisol libre urinaire sur un prélèvement de 24h (CLU).

Pour le FM, le seuil de cortisol plasmatique à 8h (CP8h) est fixé à 18 μ g/l (50nmol/l). Ce test est recommandé prioritairement par la SFE pour les formes les moins évidentes en raison de sa très bonne sensibilité. Certaines situations peuvent entraîner un faux-positif : diminution de l'absorption de DXT, augmentation de son métabolisme hépatique (traitements anticonvulsivants par exemple), augmentation de la concentration de Cortisol Binding Globulin (CBG) (traitements oestrogéniques, grossesse) (7). La réponse individuelle au FM peut également être impactée par un polymorphisme génétique modifiant le métabolisme de la DXT (10).

Le CLU est recommandé par la SFE en cas de SC cliniquement évident, avec des techniques utilisant des valeurs de référence inférieures à 90 μ g/24h (250nmol). L'intérêt du CLU est qu'il est indépendant des taux de CBG. La difficulté concerne le recueil urinaire, et il est possible de mesurer la créatinine urinaire afin de vérifier la fiabilité du recueil. Un débit de filtration glomérulaire inférieur à 30ml/min entraîne une diminution de l'excrétion de cortisol qui peut donc être faussement normale (7).

Le dosage du cortisol salivaire à 0h (CS0h) est recommandé lorsque les 2 tests sus-cités ne sont pas possibles. Le CS0h n'est cependant pas accessible dans l'ensemble

des laboratoires et n'est pas remboursé par la Sécurité Sociale. Il existerait un risque de contamination par le sang ou des substances telles que le tabac ou la réglisse (6).

Les examens de seconde intention sont recommandés s'il existe une discordance ou un doute parmi deux explorations de première intention. Il est alors proposé de réaliser un cortisol plasmatique à minuit (CPOh), un cycle du cortisol plasmatique sur 24h, un test de Liddle (freinage à la DXT 2mg/j pendant 2 jours), ou un test DXT – CRH. Les seuils décisionnels recommandés ne sont pas mentionnés pour les analyses biologiques de deuxième intention.

Une fois le SC confirmé, le diagnostic étiologique doit déterminer si le SC est ACTH-dépendant ou ACTH-indépendant.

L'ACTH, « Adrenocorticotropie Hormone », est une hormone polypeptidique produite et sécrétée par l'antéhypophyse et qui stimule le cortex des glandes surrénales pour la synthèse des corticostéroïdes, c'est-à-dire les glucocorticoïdes (cortisol), mais également les androgènes (11). La sécrétion d'ACTH est induite sous l'influence de la CRH (corticotropin-releasing hormone) sécrétée par l'hypothalamus (4). L'ACTH, comme d'autres hormones hypophysaires, est sécrétée selon un rythme circadien : la sécrétion d'ACTH et de cortisol débute entre 1h et 4h pour atteindre un pic en début de matinée (entre 7 et 9h), puis diminue dans la journée pour atteindre un nadir vers minuit (4). Les pics plasmatiques d'ACTH sont étroitement corrélés aux taux de cortisol (12).

Le SC est caractérisé sur le plan biologique par une sécrétion excessive de cortisol, une rupture du rythme circadien, et une perte du rétrocontrôle des glucocorticoïdes exogènes sur la sécrétion d'ACTH hypophysaire (13). Le cortisol endogène exerce normalement un rétrocontrôle négatif sur l'ACTH (et le CRH) (4).

Dans le SC ACTH-indépendant, la sécrétion excessive de cortisol par du tissu surrénalien anormal entraîne un hypercortisolisme et freine la sécrétion d'ACTH et de CRH. Dans le SC ACTH-dépendant, l'hypercortisolisme est secondaire à des taux anormalement élevés d'ACTH stimulant la production de cortisol par le cortex surrénalien, qui découlent soit d'une sécrétion excessive d'ACTH par une tumeur hypophysaire corticotrope (MC), soit d'une sécrétion d'ACTH par une tumeur non hypophysaire (sécrétion ectopique) (14).

Dans le cadre du diagnostic étiologique initial du SC, la SFE (9) propose de réaliser un dosage d'ACTH plasmatique entre 8h et 9h, en le répétant au moins deux fois avec un dosage concomitant du cortisol plasmatique. Une concentration d'ACTH inférieure à 10ng/l (2,2pmol/l) à deux reprises permet d'affirmer l'origine primitivement surrénalienne du SC. Si l'ACTH est supérieure à 20ng/l (4,4pmol/l) à deux reprises en présence d'un SC, la nature ACTH-dépendante est établie. Si l'ACTH se trouve dans les valeurs intermédiaires (entre 10 et 20ng/l), il est recommandé de pratiquer un test de stimulation de l'ACTH par le CRH (l'absence de réponse d'ACTH est en faveur d'une origine ACTH-indépendante au SC).

Le dosage de l'ACTH est donc le pilier central du diagnostic étiologique du SC. Dans la littérature, les pratiques de dosages de l'ACTH sont relativement hétérogènes notamment en ce qui concerne les horaires de dosages et les seuils définis pour déterminer la caractéristique ACTH-dépendant/indépendant du SC. Certains auteurs, conformément aux recommandations de la SFE, proposent de doser l'ACTH le matin, généralement entre 8h et 9h (5) (7) (8) (15). D'autres n'apportent aucune précision quant à l'heure de dosage (16) (17)

(18). Enfin, certains auteurs proposent de doser l'ACTH vers minuit (14) (19) (20). Les seuils d'ACTH utilisés pour déterminer le caractère ACTH-dépendant/indépendant sont variables selon les auteurs. Pour le SC ACTH-indépendant, ce seuil est situé entre 5ng/l (1,1pmol/l) et 10ng/l (2,2pmol/l) (7) (8) (14) (16) (17) (18) (21), ou est parfois défini par des concentrations « en-dessous du niveau de détection » (5) (15) voire « indétectables » (4). Pour le SC ACTH-dépendant, le seuil d'ACTH décisionnel varie entre 15ng/l (3,3pmol/l) et 30ng/l (6,6pmol/l) (4) (7) (8) (14) (15) (17) (21). Ainsi, ces seuils laissent généralement place à une zone grise. Dans une étude de John et al, un seuil unique à 7,5ng/l (1,7pmol/l) est utilisé pour différencier le SC ACTH-dépendant du SC ACTH-indépendant, sans laisser de zone intermédiaire (19).

Dans ce contexte, nous avons souhaité étayer notre démarche concernant le diagnostic étiologique du SC, en évaluant l'intérêt du dosage de l'ACTH à 0h versus 8h.

II- MATÉRIEL ET MÉTHODE

Pour ce travail nous avons inclus 42 patients pris en charge au CHRU de Strasbourg, traités chirurgicalement pour un SC entre 2004 et 2021, pour lesquels une mesure de l'ACTH à 8h et à 0h était disponible. Douze patients avec un SC ACTH-dépendant ont été pris en charge chirurgicalement pour une MC confirmée par l'examen anatomopathologique (expression immunohistochimique d'ACTH par un adénome hypophysaire). Trente patients ont présenté un SC ACTH-indépendant, dont 24 sont liés à un AC (dont l'un s'intègre dans un contexte d'hyperplasie micro/macro-nodulaire, et un autre est associé à une hyperplasie cortico-surrénalienne inter-nodulaire) et 6 sont liés à un CS (score de Weiss supérieur ou égal à 3 (22)), également confirmés par l'examen anatomopathologique. Nous avons donc divisé ces patients en 3 groupes : MC, AC, et CS. Ces cas ont été extraits d'une liste de 138 patients fournie par les praticiens du service, qui répertoriait des patients pris en charge pour une suspicion d'hypercorticisme (toutes causes confondues, dont exploration d'un incidentalome surrénalien).

Pour le groupe MC, le diagnostic positif a été retenu sur le critère anatomopathologique (expression immunohistochimique d'ACTH par un adénome hypophysaire). Pour les AC et les CS, le diagnostic positif de SC a été retenu pour les patients présentant une clinique évocatrice de SC, et au moins deux critères biologiques parmi un CLU supérieur à la norme du laboratoire, un CP8h après FM supérieur à 18µg/L (50nmol/l), un CP0h supérieur à 18µg/L (50nmol/l). Deux patients dérogent à ces critères mais ont été inclus devant un faisceau d'arguments en faveur du SC (cf infra dans les résultats).

Les seuils utilisés pour le CLU et le FM correspondent à ceux proposés par l'Endocrine Society dans les recommandations de 2008 (6). Les recommandations concernant

le seuil de CPOh à utiliser ne sont pas clairement définies dans la littérature, et celui-ci a été placé à 18 µg/L (50nmol/l) dans notre étude (1) (23).

A noter que pour un seul patient, les dosages de cortisol et d'ACTH n'ont pas été réalisés au CHRU de Strasbourg et que pour 5 patients les FM n'ont pas été réalisés au CHRU Strasbourg.

Dans notre étude, les seuils d'ACTH ont été placés en dessous de 10ng/l (2,2pmol/l) pour définir le caractère ACTH-indépendant, et au-dessus de 20ng/l (4,4pmol/l) pour définir le caractère ACTH-dépendant, à 0h comme à 8h, conformément aux seuils proposés par la SFE (9), bien que dans les recommandations ces seuils ne concernent que la mesure à 8h.

Au niveau biologique, les trousse de dosage utilisées par le laboratoire du CHRU de Strasbourg ont évolué sur la période d'intérêt. Pour l'ACTH, la trousse RIA, fournisseur Nichols (références entre 9-60ng/l) a été employée entre 1989 à 2006, puis la trousse RIA, fournisseur Beckman Coulter (références entre 9-60ng/l) entre 2006 et 2009, puis la trousse cobas (automate), fournisseur Roche (références entre 9-60ng/l) qui est encore celle utilisée à ce jour. Pour le cortisol, il y a eu successivement la trousse cobas (automate), fournisseur Roche (références du matin 70-250 µg/L et du soir 20-90 µg/L) entre 2003 à 2015, puis la trousse cobas deuxième génération (automate), fournisseur Roche (références du matin 62,4-180 µg/L et du soir 26,9-104 µg/L) qui est encore employée aujourd'hui au laboratoire. Concernant le CLU, la trousse RIA, fournisseur Beckman Coulter (références 14-75 µg/L) est utilisée depuis 1998.

Les statistiques ont été réalisées sur le logiciel GraphPad Prism Version

9. Les valeurs d'ACTH à 8h et à 0h, d'un même patient, ont été appariées entre elles, de même que les valeurs de cortisol. La distribution des valeurs a été testée par le test d'Agostino et Pearson. En cas de distribution selon la loi Normale, le test de Wilcoxon a été utilisé. Dans le cas contraire, c'est le t-test qui a été appliqué. Pour chaque ensemble de valeurs, les moyennes et les écarts-types ont été calculés. Lorsque le taux d'ACTH était inférieur à 1 ou « indosable », la valeur « 1 » a été utilisée. La comparaison statistique des proportions de patients correctement ou injustement classés ACTH-dépendants/indépendants en fonction de l'horaire de dosage de l'ACTH a été réalisée par une statisticienne du CHRU de Strasbourg par un test du Chi2 à l'aide du logiciel R Studio. Les résultats ont été considérés comme significatifs en cas de $p < 0,05$.

III- RÉSULTATS

Les caractéristiques cliniques de la population d'intérêt sont décrites dans le tableau 1. Les résultats des explorations biologiques à visée diagnostique du SC sont exposés dans le tableau 2. Les valeurs individuelles pour chaque analyse diagnostique sont représentées dans les graphiques 1, 2 et 3. Les taux de cortisol dans chaque groupe sur le nyctémère sont représentés sur les graphiques 4, 5 et 6. Les taux d'ACTH plasmatique dans chaque groupe sur le nyctémère sont représentés sur les graphiques 7, 8 et 9.

Dans les cas de MC (12 patients), nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les valeurs d'ACTH à 0h comparativement à 8h (ACTH 8h : moyenne = 56,2ng/l +/- 38,1 ; ACTH 0h : moyenne = 43,8ng/l +/- 19,1 ; $p=0,4238$, graphique 10). La proportion de patients avec un niveau d'ACTH supérieur à 20ng/l (4,4pmol/l, ACTH-dépendant) n'est pas significativement différente entre le dosage de 8h et celui de 0h ($p=0,6$) : le diagnostic étiologique a été justement posé par l'ACTH mesurée à 8h chez 11 patients sur 12 (92%). Chez le patient restant, l'ACTH de 8h est en « zone grise » (entre 10 et 20ng/l) et le dosage réalisé à minuit a permis de correctement orienter vers le diagnostic de SC ACTH-dépendant. Le diagnostic étiologique a été justement posé par l'ACTH mesurée à 0h chez 10 patients sur 12 (83%).

Dans les cas de CS (6 patients), nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les valeurs d'ACTH à 0h comparativement à 8h (ACTH 8h : moyenne = 2,2ng/l +/- 1,8 ; ACTH 0h : moyenne = 1,6ng/l +/- 0,8 ; $p=0,3524$, graphique 11). Le caractère ACTH-

indépendant est aussi bien déterminé par l'ACTH de 8h que par l'ACTH de 0h (100% d'ACTH inférieurs à 10ng/l (2,2pmol/l) à 8h et 0h).

Dans les cas d'AC (24 patients), nous avons retrouvé un niveau de sécrétion de l'ACTH à 8h significativement plus élevé qu'à 0h (ACTH 8h : moyenne = 9,8ng/l +/- 7,9 ; ACTH 0h : moyenne = 3,3ng/l +/- 2,8 ; $p < 0,0001$, graphique 12). Il existe une différence significative entre les proportions de patients ayant un taux d'ACTH inférieur à 10ng/l (2,2pmol/l) à 0h comparativement à 8h (respectivement 96% et 58%, $p = 0,003$). L'ACTH de 8h a permis de déterminer le caractère ACTH-indépendant pour 14 patients sur 24 (58%). Chez les 10 patients restants, l'ACTH de 0h a permis de s'orienter vers le caractère ACTH-indépendant dans 9 cas (38%). Pour le patient restant, l'ACTH de 0h est en zone grise (11,1ng/l soit 2,4pmol/l) alors que l'ACTH dosée à 11h et à 16h est inférieure à 10ng/l (2,2pmol/l).

Nous avons effectué pour les AC une analyse en sous-groupes en fonction de l'intensité de sécrétion de cortisol, estimée à l'aide du FM : nous avons défini un sous-groupe de patients pour lequel le CP8h après FM se situe entre 18 et 50 $\mu\text{g/L}$ soit entre 50 et 138nmol/l (10 patients), et un autre pour lequel le CP8h après FM est supérieur à 50 $\mu\text{g/L}$ soit 138nmol/l (8 patients). A noter que pour 2 patients aucun résultat de FM n'a été retrouvé, chez 2 autres il n'y a pas de valeur chiffrée fiable, et pour 2 patients supplémentaires le CP8h après FM est revenu inférieur à 18 $\mu\text{g/L}$ (50nmol/l) : ces patients n'ont donc pas été inclus dans cette analyse en sous-groupes.

Lorsque le CP8h après FM se situe entre 18 et 50 $\mu\text{g/L}$ (50 et 138nmol/l), le niveau de sécrétion de l'ACTH à 8h est significativement plus élevé que celui de 0h (ACTH 8h : moyenne = 12,9ng/l +/- 5,7 ; ACTH 0h : moyenne = 4,1ng/l +/- 3,2 ; $p = 0,001$, graphique 13). Parmi les 10

patients avec un CP8h compris entre 18 et 50 $\mu\text{g/l}$ (50 et 138nmol/l) après FM, l'ACTH de 8h est inférieure à 10ng/l (2,2pmol/l) chez 3 d'entre eux (30% des cas) alors que l'ACTH de 0h est inférieure à 10ng/l (2,2pmol/l) chez 9 patients (90% des cas). Dans ce sous-groupe (CP8h entre 18-50 $\mu\text{g/l}$ après FM), la proportion de patients ayant un taux d'ACTH inférieur à 10ng/l (2,2pmol/l) à 0h est significativement plus importante qu'à 8h (respectivement 90% et 30%, $p=0.01$).

Parmi les 8 patients avec un CP8h supérieur à 50 $\mu\text{g/l}$ (138nmol/l) après FM, nous ne retrouvons pas de différence significative entre les taux d'ACTH à 8h comparativement à 0h (ACTH 8h : moyenne = 7,6ng/l +/- 8,6 ; ACTH 0h : moyenne = 3,0ng/l +/- 2,7 ; $p=0,0625$, graphique 14). L'ACTH de 8h est inférieur à 10ng/l (2,2pmol/l) chez 6 d'entre eux (75% des cas) alors que l'ACTH de 0h a permis d'orienter vers un caractère ACTH-indépendant chez les 8 patients (100% des cas). La comparaison des proportions de patients ayant un ACTH inférieur à 10ng/l (2,2pmol/l) à 8h versus 0h n'est pas statistiquement réalisable dans ce sous-groupe, car l'absence de valeurs supérieures à 20ng/l (4,4pmol/l) ainsi qu'en zone grise ne permet pas la réalisation d'un tableau de contingence.

Comme recommandé par la SFE, nous avons recherché une deuxième mesure d'ACTH à 8h (ACTH bis) pour les 42 patients de l'étude. Pour les 12 patients présentant une MC, les deux valeurs d'ACTH à 8h sont comparables entre elles (ACTH 8h : moyenne = 56,2ng/l +/- 38,1 ; ACTH bis 8h : moyenne = 43,9ng/l +/- 18,9 ; $p=0,0923$, graphique 15). Il n'existe pas de différence significative entre les niveaux d'ACTH à 0h, et les niveaux d'ACTH bis à 8h (0h : moyenne = 43,8ng/l +/- 19,1 ; 8h bis : moyenne = 43,9ng/l +/- 18,9 ; $p=0,9961$, résultats non présentés). L'ACTH bis de 8h a permis de déterminer le caractère ACTH-dépendant pour 100% des patients. Parmi les 24 patients avec un AC, une deuxième mesure d'ACTH à 8h a été

retrouvée dans 16 cas (66% des cas) : les deux mesures sont également comparables entre elles (ACTH 8h : moyenne = 9,8ng/l +/- 7,9 ; ACTH bis 8h: moyenne = 9,1 ng/l +/- 7,1 ; $p=0,1908$, graphique 16). Les taux d'ACTH à minuit restent significativement plus bas que les taux d'ACTH bis à 8h (ACTH 0h : moyenne = 3,3ng/l +/- 2,8 ; ACTH bis 8h : moyenne = 9,1 ng/l +/- 7,1, $p=0,0032$, résultats non présentés). L'ACTH bis de 8h a permis de déterminer le caractère ACTH-indépendant chez 9 patients sur 16 (soit 56% avec l'ACTH bis de 8h versus 58% avec l'ACTH de 8h). Parmi les 6 patients avec un CS, il a été retrouvé une deuxième mesure d'ACTH à 8h chez 3 patients (50% des cas). Les deux mesures d'ACTH sont comparables entre elles (8h : moyenne = 2,2ng/l +/- 1,8 ; 8h bis : moyenne = 1,7 ng/l +/- 1,2 ; $p>0,99$, graphique 17).

Dans le groupe des AC, 90% des patients ont un CP8h après FM supérieur à 18 $\mu\text{g/L}$ (50nmol/l), soit 18 patients sur 20, 4 patients n'ayant pas de FM à exploiter. Dix pour cent des patients ont donc un CP8h après FM « normal » c'est-à-dire inférieur à 18 $\mu\text{g/L}$ (50nmol/l) (2 patients sur 20) : Le premier patient est un homme chez qui le diagnostic de SC a été posé à l'âge de 57 ans, au cours d'un bilan d'incidentalome surrénalien. Il présente un antécédent de thrombose veineuse profonde et une ostéoporose. On retrouve au diagnostic un CP8h après FM à 12,2 $\mu\text{g/L}$ (33,7nmol/l), pour un CLU à 160 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (441,4nmol/l) et un CP0h à 64,9 $\mu\text{g/L}$ (179nmol/l, après 24h d'hospitalisation). Un autre FM a été réalisé en dehors du CHRU et le CP8h est revenu à 18 $\mu\text{g/L}$ (50nmol/l). Il n'y avait pas de traitement pouvant interférer avec le métabolisme de la DXT. Il a bénéficié d'une scintigraphie surrénalienne au Noriodocholestérol qui a retrouvé une augmentation de la captation du traceur en regard du nodule surrénalien (taille de 3,2cm au scanner) sans extinction de la surrénale controlatérale. L'indication opératoire a été retenue en réunion médico-chirurgicale. Le diagnostic anatomopathologique

conclut à une prolifération cortico-surrénalienne de score de Weiss 2. Le patient a été substitué en post-opératoire par hydrocortisone pendant environ 6 mois (supplémentation systématique dans le post opératoire immédiat, poursuivie en raison d'un amaigrissement et d'une hypotension artérielle, ainsi qu'un cortisol de 8h intermédiaire à 115 µg/L à 1 mois du post opératoire). A 2 ans post-opératoire, l'IMC a diminué de 22,7 à 21,1kg/m². Le second patient ayant un CP8h après FM inférieur à 18 µg/L (50nmol/l) correspond à une femme de 56 ans au diagnostic du SC, présentant une obésité, une HTA et une dyslipidémie, qui a également bénéficié d'un bilan d'incidentalome surrénalien. Le CP8h après FM est mesuré à 16,3 µg/L (45nmol/l), avec un CLU normal à 19 µg/24h (52,4nmol), et un CP0h à 38 µg/L (104,8nmol/l). L'ACTH est inférieure à 10ng/l à 8h, 11h et minuit (et limite à 10,2ng/l à 16h). L'indication opératoire a également été posée en raison de la taille de l'incidentalome (supérieur à 4cm). A 6 mois du post opératoire, l'IMC est passé de 31,1 à 29,6kg/m². Les traitements anti-hypertenseurs et hypolipémiant n'ont pas été allégés. Il n'y a pas eu de substitution par hydrocortisone en post opératoire. Le FM réalisé à 3 ans du post opératoire montre un CP8h inférieur à 10 µg/L (28nmol/l). En excluant ces 2 patients de l'analyse dans le groupe des AC, les résultats de comparaison des taux d'ACTH à 8h versus 0h ne sont pas modifiés (0h : moyenne = 3,2ng/l +/- 2,8 ; 8h : moyenne = 9,1ng/l +/- 7,4 ; p<0,001 ; résultats non présentés). On notera également que pour l'un des patients du groupe MC (8%), le CLU et le FM sont tous les deux revenus normaux (CLU à 22 µg/24h soit 60,7nmol/l et CP8h à 11,4 µg/L après FM soit 31,4nmol/l). Le CP0h est à 50,6 µg/l. Il s'agit d'une femme de 49 ans au moment du diagnostic de SC, qui a bénéficié d'un bilan en raison d'une hypertension artérielle mal contrôlée. Il existe également une ostéoporose au diagnostic. A 7 ans du post opératoire, le traitement antihypertenseur a été arrêté, l'IMC est passé de 23,6 à 22,7kg/m² et le FM retrouve un CP8h inférieur à 10 µg/l (28nmol/l). On notera enfin, que l'un des patients

présentant un CS a également un CLU dans les normes du laboratoire. Il s'agit d'une femme de 39 ans au diagnostic, présentant une obésité et une hypertension artérielle. Le test de FM n'a pas été fait car un traitement oestroprogestatif était en cours. Le cycle nyctéméral de cortisol est plat avec des valeurs autour de 200 µg/l (551,7nmol/l). L'ACTH est freinée sur le nyctémère (<5ng/l soit 1,1pmol/l). Une substitution en Hydrocortisone a été nécessaire dans le post opératoire immédiat pour traiter une insuffisance corticotrope (cortisol plasmatique à 38 µg/l soit 104,8nmol/l à 5h30 à J2 du post-opératoire), puis poursuivie en raison d'un traitement complémentaire par Mitotane. À deux ans du post opératoire (sans argument pour des métastases), l'IMC est passé de 31,6 à 26,9, et le traitement antihypertenseur a été arrêté.

L'un des patients de notre étude a été opéré pour un AC alors que l'ACTH à 8h et à 0h (respectivement 14,9ng/l soit 3,3pmol/l et 11,1ng/l soit 2,4pmol/l) est restée en zone grise. Il s'agit d'une femme présentant cliniquement une obésité, une HTA difficile à équilibrer sous quadrithérapie antihypertensive, un diabète, et une dyslipidémie. Chez cette patiente, l'ACTH mesurée à 11h et à 16h est freinée en dessous de 10ng/l (2,2pmol/l), respectivement à 8,5ng/l (1,9pmol/l) et 4,6ng/l (1,0pmol/l). Il n'a pas été réalisé de test au CRH, comme préconisé par la SFE. La scintigraphie au noriodocholestérol montre une hyperfixation intense de la volumineuse masse de la surrénale droite avec une activité surrénalienne gauche faible d'allure physiologique. L'indication opératoire a également été posée sur une taille tumorale de 45mm. Dans le post opératoire immédiat, le traitement antidiabétique est allégé d'un médicament, la posologie de 2 traitements antihypertenseurs sur 4 est diminuée, et la posologie du traitement hypolipémiant est diminuée. Cette patiente a été suivie ultérieurement chez un endocrinologue libéral, et nous ne disposons pas de plus d'informations sur le post opératoire.

IV- DISCUSSION

Le SC est l'un des diagnostics les plus complexes en endocrinologie. Devant une suspicion clinique de SC, le clinicien doit confirmer le SC par des explorations biologiques à la recherche d'une hypersécrétion endogène de cortisol, une perte du rétrocontrôle adrénohypothalamo-hypophysaire, et une perturbation du cycle nyctéméral physiologique (18). Parmi les outils de dépistage biologiques utilisés dans notre étude pour le diagnostic positif du SC, le test de FM à la DXT et le dosage du CLU font partie des analyses recommandées en première intention (5) (6) (7) (9).

Dans notre groupe de patients opérés d'un AC, seulement la moitié des patients a un CLU au-dessus des normes du laboratoire (tableau 2). Dans les recommandations de 2008, l'Endocrine Society souligne que le CLU paraît moins sensible que le test de FM et le CPOh pour identifier un SC dans un contexte d'incidentalome surrénalien (hypercorticisme modéré), et qu'une freination de l'ACTH est en faveur du diagnostic de SC en cas de masse surrénalienne. Bien que cette analyse ne soit pas recommandée en première intention, elle pourrait indiquer un hyperfonctionnement corticosurrénalien latent dans cette population (6).

Dans notre étude, le dosage du CPOh a également été utilisé pour le diagnostic positif du SC. Le CPOh permet de détecter l'absence de variation durant le nyctémère et notamment l'absence de nadir de la sécrétion cortisolique caractérisant le SC (24). Il n'apparaît toutefois pas en première intention dans les dernières recommandations (6) (9). Le CPOh peut être pratiqué en cas de discordance entre les tests de première intention, ou de valeurs proches des seuils diagnostiques (9). Il est également recommandé dans certaines situations

spécifiques où d'autres tests diagnostiques peuvent être pris en défaut, notamment chez les patients sous anticonvulsivants en raison d'une perturbation du métabolisme de la DXT (6). Le dosage du CP0h implique des contraintes pratiques strictes pour une fiabilité optimale : une hospitalisation est requise 48h avant pour éviter les faux-positifs, et le prélèvement sanguin doit être réalisé dans les 5 à 10 min suivant le réveil du patient pour une analyse pendant le sommeil (18). Cette pratique entraîne donc un coût économique non négligeable inhérent à l'hospitalisation du patient (cela correspond à 1727,17 euros pour le groupe homogène de séjour « tumeurs des glandes endocrines niveau 1 » en cas d'hospitalisation de moins de 5 jours, 13,23 euros pour le dosage du cortisol, et une majoration de 22,87 euros pour les prélèvements effectués la nuit (25) (26)). Cette contrainte économique explique probablement en partie pourquoi le dosage du CP0h n'apparaît pas en première intention. Dans notre travail les analyses biologiques de première intention que sont le CLU et le CP8h après FM ont une sensibilité au diagnostic de SC dans le groupe des MC et des CS estimée entre 83 et 100%. Dans le groupe des AC, il existe une discordance entre les résultats du CLU et le CP8h après FM, pouvant justifier la réalisation complémentaire d'un CP0h : dans ce groupe, le CP0h est supérieur à 18 µg/l dans 100% des cas, permettant ainsi de conforter le diagnostic (notamment en cas de suspicion clinique forte au diagnostic). Dans les dernières recommandations (6) (9), le dosage du CS0h apparaît dans les explorations de première intention. Il apparaît même comme unique test de dépistage dans des recommandations nord-américaines de 2005 (27). Le CS0h a l'avantage de pouvoir être réalisé en ambulatoire et doit être effectué par le patient lui-même ce qui peut engendrer une problématique de reproductibilité. Par ailleurs, le CS0h n'est à ce jour pas remboursé par la Sécurité Sociale en France, et il n'existe pas de seuil validé à l'échelle locale actuellement.

Il a été observé dans une étude portant sur un registre européen comportant 1386 patients issus de 26 pays pour lesquels un SC (hypophyso-dépendant, adrénalo-dépendent, de source ectopique ou d'une « autre » étiologie) a été diagnostiqué entre 2000 et 2016 (28), que le dosage du CP0h est réalisé chez 62% des patients, alors que le dosage du CS0h n'est effectué que chez 20% des patients (bien qu'une augmentation à 31% ait été observée entre 2010 et 2015). Il est également intéressant de constater que dans cette étude, le CP0h supporte plus souvent le diagnostic de SC (99% des cas) que le CLU (95% des cas) et le CS0h (89% des cas) dans le groupe des MC. Dans le groupe des SC d'origine surrénalienne, le CP0h supporte également plus souvent le diagnostic que le CLU (96% et 86% respectivement), comme souligné dans notre travail. La principale limite de cette étude de grande envergure est que les informations ont été recueillies par questionnaire informatique, avec pour chaque exploration biologique la mention « supportant le diagnostic » ou « ne supportant pas le diagnostic » apportée par le praticien. Dans une autre étude, le CP0h apparaît plus performant que le CLU, en particulier dans les cas de SC modérés (aire sous la courbe 0,97 pour le CP0h versus 0,85 pour le CLU avec un $p=0,02$ (29). Dans notre travail, seuls 50% des AC ont un CLU augmenté, contre 100% de CP0h supérieur à 18 $\mu\text{g/l}$ (50nmol/l) : l'hypothèse de l'existence de SC modérés peut donc être soulevée dans ce groupe.

Dans notre étude, nous avons placé le seuil décisionnel de CP0h à 18 $\mu\text{g/L}$ (50nmol/l). Les seuils utilisés dans la littérature sont hétérogènes. Le seuil à 18 $\mu\text{g/L}$ (50nmol/l) a été proposé par plusieurs auteurs (5) (7) (18) (30). Dans notre travail la sensibilité du CP0h est de 100% dans les 3 groupes, comme décrit dans d'autres études (23), cependant à ce seuil la spécificité est faible (20,2% versus 73,9% à 50 $\mu\text{g/L}$ soit 138nmol/l et 87,7% à 75 $\mu\text{g/L}$ soit 206,9nmol/l (31) - on notera que dans cette étude, les patient admis pour bilan

d'incidentalome surrénalien n'ont pas été inclus). Un CP0h supérieur à 75 µg/l (206,9nmol/l) permet de distinguer un SC d'un pseudocushing avec une sensibilité de 96% et une spécificité de 100% (32). Dans cette même étude, le seuil de CP0h à 20µg/l (55,1nmol/l), permet d'augmenter la sensibilité à 99,6% mais diminue drastiquement la spécificité (26,1%). Des seuils intermédiaires ont été proposés : des valeurs de CP0h inférieures à 50 µg/l (137,9nmol/l) (14), ou 40 µg/l (110,3nmol/l) (20) sont utilisées pour exclure le SC.

Au final, selon une méta-analyse récente (10), tous les tests diagnostiques sont hautement spécifiques et sensibles (test de FM à la DXT, CLU, CP0h, CS0h, test de freinage faible à la DXT et test DXT-CRH). Les performances diagnostiques du CS0h et du CP0h sont similaires (sensibilités 95,8% et 98,6% et spécificités 93,4% et 93,2% respectivement, bien qu'aucun seuil ne soit mentionné). Le test de FM à la DXT a la meilleure sensibilité (98,6%) mais la plus mauvaise spécificité (90,6%), et le CLU est l'analyse ayant la moins bonne sensibilité (94%). Concernant la sensibilité, nous avons obtenu dans notre étude des résultats comparables (la spécificité ne pouvant pas être calculée en l'absence de groupe contrôle), à l'exception du CLU dans le groupe AC, mais dans la majorité de ces cas, le diagnostic de SC a pu être posé grâce au CP8h après FM ou au CP0h. Cette méta-analyse suggère qu'en pratique clinique il est préférable de se baser sur plusieurs explorations diagnostiques positives pour confirmer le diagnostic. Cependant, comme souligné par les auteurs, les tests diagnostiques du SC, bien que performants, doivent être interprétés en fonction du contexte clinique. Certaines études ne documentent pas les critères de sélection cliniques des patients (23) (32) et il est ainsi fait abstraction du degré de suspicion clinique qui est pourtant le pilier central de la démarche diagnostique en pratique. Dans les situations où le SC n'a pas pu être confirmé (par exemple hypercortisolisme cyclique, réponses discordantes ou douteuses aux tests de

première intention), les analyses biologiques peuvent être répétées et un suivi mis en place afin de détecter une éventuelle progression (17).

Après confirmation biologique de la suspicion de SC, la SFE recommande un dosage de l'ACTH entre 8h et 9h, à au moins 2 reprises, dans le cadre du diagnostic étiologique. La mesure de l'ACTH présente des contraintes techniques, qui si elles ne sont pas respectées, peuvent fausser les résultats : le prélèvement doit être fait dans un tube EDTA, conservé sur glace et doit être acheminé au laboratoire dans un délai maximal de 3h. Les taux d'ACTH fluctuent de façon importante chez un même individu, et sont très sensibles au stress et au moment du prélèvement (4). Dans notre étude, les analyses réalisées avec une deuxième mesure d'ACTH à 8h (ACTH bis) retrouvent des résultats comparables aux analyses principales, ce qui traduit une bonne fiabilité de ces dosages et des pratiques dans notre service.

La SFE recommande d'appliquer des seuils d'ACTH inférieurs à 10ng/l (2,2pmol/l) et supérieurs à 20ng/l (4,4pmol/l) pour déterminer le caractère ACTH-indépendant ou ACTH-dépendant respectivement. Ces seuils sont recommandés pour un dosage de l'ACTH entre 8h et 9h. Nous les avons appliqués arbitrairement à la mesure de l'ACTH à 0h. Nous avons observé dans notre étude des taux comparables entre l'ACTH de 8h et de 0h dans les cas de MC et de CS, ce qui conforte cette prise de position dans ces situations nosologiques. Notons que les MC et CS sont les deux groupes où l'intensité de sécrétion cortisolique évaluée par le CLU, le CP0h et le CP8h après FM est la plus importante (graphiques 1, 2 et 3), pouvant alors expliquer une rupture plus franche de la variation nyctémérale de la sécrétion d'ACTH.

Dans d'autres études où l'ACTH est également mesurée à 0h dans le cadre du diagnostic étiologique du SC, les seuils utilisés sont variables. Le seuil de 7,5ng/l a montré une sensibilité de 100% pour distinguer le SC ACTH-dépendant du SC ACTH-indépendant dans une étude portant sur 43 patients (34 patients avec une MC, 2 avec une sécrétion ectopique d'ACTH, 5 avec un CS et 2 avec un AC) (19). Dans une étude portant sur 51 patients (35 cas, 16 contrôles avec diagnostic de pseudocushing) (20), le seuil d'ACTH à 23h supérieur à 22,6ng/l (5pmol/l) permet de faire le diagnostic d'une origine ACTH-dépendante avec une spécificité de 99,9% et une sensibilité de 73,5%, alors que le seuil d'ACTH à 8h supérieur à 41,4ng/l (9,1pmol/l) a une spécificité de 99,9% et une sensibilité de 58,8%. Dans cette étude, les SC ACTH-indépendants ne sont représentés que par 3 patients (9% des cas) ayant tous une ACTH inférieure à 1ng/l. Dans une revue de la littérature, Orth (14) précise que le moment idéal pour mesurer l'ACTH pour le diagnostic étiologique du SC se situe entre 0h et 2h, mais qu'un dosage après 16h est généralement satisfaisant. Il place les seuils d'ACTH en dessous de 5ng/l (1,1pmol/l) et au-dessus de 15ng/l (3,3pmol/l) pour le diagnostic du SC ACTH-indépendant et ACTH-dépendant respectivement. Dans une étude rétrospective (33) portant sur une population pédiatrique présentant un SC (115 enfants dont 76,5% présentant une MC, 18,3% présentant un SC ACTH-indépendant regroupant 3 adénomes surrenaliens, 7 hyperplasie micronodulaires, 1 hyperplasie macronodulaire, et 10 cas de dysplasie micronodulaire pigmentée des surrenales, et 5,2% présentant un SC ACTH-dépendant d'origine ectopique) la valeur moyenne d'ACTH à 0h est de 47,1 +/- 62ng/l (10,4 +/- 13,7pmol/l) en cas de MC, et 5,7 +/- 1,8ng (1,3 +/- 0,4pmol/l) dans les cas de SC ACTH-indépendant. Les valeurs moyennes d'ACTH à 8h sont de 40,9 +/- 37,9ng/l (9 +/- 8,3pmol/l) dans le groupe MC et 7,8 +/- 6,5ng/l (1,7 +/- 1,4pmol/l) dans le groupe SC ACTH-indépendant. Ces valeurs se rapprochent de celles retrouvées dans notre étude : ACTH moyen à 0h à 43,8 +/- 19,1 ng/l (9,6 +/- 4,2pmol/l)

dans les MC, et $3,0 \pm 2,6$ ng/l ($0,7 \pm 0,6$ pmol/l) dans les SC ACTH-indépendants (en regroupant les AC et les CS) ; à 8h ACTH moyen à $56,2 \pm 38,1$ ng/l ($12,4 \pm 8,4$ pmol/l) dans les MC et $8,3 \pm 7,7$ ng ($1,8 \pm 1,7$ pmol/l) dans les SC ACTH-indépendants. Il est intéressant de constater que le ratio ACTH 8h/0h n'est pas significativement différent entre ces 2 groupes ($1,2 \pm 0,8$ dans les SC adrénalo-dépendant et $1,1 \pm 0,7$ dans les MC), traduisant une perturbation du cycle nyctéméral, quel que soit l'origine du SC. Bien que la sécrétion cortisolique soit assez semblable dans le groupe MC entre cette étude (cortisol à 8h à $181 \mu\text{g/l} \pm 101 \mu\text{g/l}$; cortisol à 0h à $165 \mu\text{g/l} \pm 108 \mu\text{g/l}$) et notre travail, on constate une différence plus franche dans le groupe ACTH-indépendant, notamment à minuit (dans cette étude : cortisol à 0h = $146 \mu\text{g/l} \pm 78 \mu\text{g/l}$ et cortisol à 8h $160 \mu\text{g/l} \pm 72 \mu\text{g/l}$ contre cortisol à 0h = $115,8 \mu\text{g/l} \pm 102,4 \mu\text{g/l}$ et cortisol à 8h $190,3 \mu\text{g/l} \pm 83,5 \mu\text{g/l}$ dans notre travail). Cela reflète encore une fois des cas plus modérés d'hypercorticisme dans notre groupe d'AC, avec une sécrétion nyctémérale relativement préservée.

Il n'existe pas à notre connaissance d'autres études évaluant l'intérêt du dosage de l'ACTH à 8h versus 0h dans le diagnostic étiologique du SC.

Une fois le caractère ACTH-dépendant ou indépendant du SC établi, il est préconisé de réaliser un complément d'exploration par imagerie (5) (14) (17) (18) : imagerie abdominale dans le cadre d'un SC ACTH-indépendant, imagerie hypophysaire dans le cadre d'un SC ACTH-dépendant (associée à une imagerie cervico-thoraco-abdomino-pelvienne en cas de suspicion de sécrétion ectopique d'ACTH). Cela vise à confirmer le diagnostic par la visualisation d'une tumeur, cependant l'IRM et le scanner ne préjugent en rien du caractère sécrétant, et exposent ainsi à la découverte d'incidentalomes. Le diagnostic de SC doit donc avant tout émaner d'un faisceau d'arguments cliniques et biologiques.

La répartition des SC ACTH-dépendants et indépendants dans notre population révèle un biais de recrutement majeur. Nous rappelons que dans la liste initiale figuraient également les patients admis pour bilan d'incidentalome surrénalien. Les SC sont habituellement majoritairement représentés par les SC ACTH-dépendants (70% de MC), et dans une moindre mesure par les SC ACTH-indépendants (10% d'AC, 5% de CS) (30). Or, dans notre population, nous avons une majorité de patients présentant un SC ACTH-indépendant dans un contexte d'AC (57%), puis 29% de MC et 14% de CS. Il est probable qu'un certain nombre de patients opérés d'un AC aient constitué des SC « infra-cliniques », aussi appelés SC avec « sécrétion autonome de cortisol » (SAC), découverts dans le cadre d'un bilan d'incidentalome surrénalien, et surestimant les cas de SC ACTH-indépendants.

Le SC infra-clinique est une entité encore mal définie à ce jour, dont les critères diagnostiques et la prise en charge thérapeutique ne sont pas consensuels. Selon la SFE (34), le SC infra-clinique implique des tumeurs bénignes sécrétant du cortisol de façon autonome, à des degrés variables : leur autonomie est souvent insuffisante pour entraîner un SC cliniquement et biologiquement patent, mais peut freiner l'axe corticotrope et la sécrétion de la surrénale controlatérale. Le SC infra-clinique est considéré comme étant la dysfonction endocrinienne la plus fréquente parmi les patients présentant un incidentalome surrénalien, et représenterait de 5 à 20% des cas (35). Les comorbidités pouvant être associées à une SAC incluent l'hypertension artérielle, le diabète de type 2 ou l'intolérance au glucose, l'obésité, la dyslipidémie et l'ostéoporose (36). Les différents auteurs sont en accord pour recommander la réalisation d'un test de FM en première intention pour détecter un SC infra-clinique. Il n'y a cependant pas de consensus sur le seuil de cortisol à utiliser : certains auteurs proposent un

seuil à 18 µg/L (50 nmol/l) (34) (36), d'autres le placent à 21 µg/L (58nmol/l) (37), à 30 µg/L (83nmol/l) (38) ou encore à 50 µg/L (138nmol/l) (39). La société européenne d'endocrinologie stipule que tous les incidentalomes surrenaliens avec un CP8h après FM compris entre 19 et 50 µg/L (52,4 et 138nmol/l) sont à considérer comme ayant une « possible SAC », et qu'au-delà de 50 µg/L (138nmol/l) il existe une SAC, soulignant le fait qu'en réalité il s'agit plus vraisemblablement d'un continuum biologique (36). Le seuil d'exclusion de CP8h après FM à 18 µg/L (50nmol/l) est justifié par deux études rétrospectives observant une augmentation de la morbi-mortalité au-delà de ce niveau (40) (41.) La plupart des membres du panel d'experts des dernières recommandations européennes (36) sont en faveur d'explorations supplémentaires pour déterminer le degré de sécrétion : le dosage de l'ACTH basale du matin et la répétition du test de FM sont proposés en cas de « possible SAC » chez les patients présentant des comorbidités, et le dosage du CLU et/ou du CS0h est suggéré en cas de « SAC ». Chiodini et al. considèrent que la combinaison du test de FM, de la mesure du CLU et du dosage de l'ACTH constitue le meilleur compromis (38). L'excès de cortisol, bien que minime, peut être suffisant pour freiner la sécrétion d'ACTH (42). Certaines études ont mis en lien l'hyperfixation unilatérale d'un adénome surrenalien à la scintigraphie au noriodocholestérol, avec l'hypersecrétion cortisolique, ce qui représenterait un signe précoce d'autonomie fonctionnelle, bien que la spécificité de ce critère a été remise en question (42). La « Japan Endocrine Society » a publié en 2018 des recommandations concernant la prise en charge du SC infra-clinique (43) s'appliquant à tout patient présentant un incidentalome surrenalien, une présentation clinique pauvre, et un cortisol en base normal (dans les normes de référence). L'algorithme proposé implique en première intention le test de FM, puis en fonction du degré de freination, l'association à d'autres critères comme un taux d'ACTH abaissé (dosage en début de matinée, seuil inférieur à 10ng/l (2,2pmol/l), à répéter), un cycle de cortisol plat

(considéré comme tel lorsque le cortisol est supérieur à 50 µg/L (138nmol/l) entre 21h et minuit, sans préciser si cela s'applique à un patient éveillé ou endormi), une hyperfixation à la scintigraphie surrénalienne, une diminution du taux de SDHEA, une insuffisance surrénalienne transitoire ou l'atrophie corticale de la surrénale après ablation de la tumeur. Les données sur le bénéfice d'un traitement chirurgical en cas de SAC sont limitées. La Société Européenne d'Endocrinologie suggère une approche individualisée en prenant en compte l'âge, le degré de sécrétion cortisolique, l'état de santé général, les comorbidités et les préférences du patient (36) : une prise en charge chirurgicale est proposée en cas de CP8h supérieur à 50 µg/L (138nmol/l) associé à la présence d'au moins 2 comorbidités potentiellement imputables à l'hypercorticisme (dont au moins une difficilement équilibrée par le traitement médical), et à l'inverse l'indication opératoire ne paraît pas justifiée en cas de CP8h après FM inférieur à 50 µg/L (138nmol/l) sans comorbidité(s) associée(s). La « Japan Endocrine Society » (43) propose plus largement une prise en charge chirurgicale pour les patients présentant un CP8h supérieur à 50 µg/L (138nmol/l) après FM à la DXT, en particulier s'il existe une comorbidité résistante à un traitement médical (hypertension, obésité, intolérance au glucose, dyslipidémie, ou ostéoporose). Dans les autres cas, il peut se discuter soit un suivi soit une prise en charge chirurgicale, en prenant en compte le nombre de critères diagnostiques positifs et les potentielles complications. Il pourrait en effet exister au-delà du seuil de 18 µg/L (50nmol/l) après FM une augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire (44).

Durant la période d'intérêt de notre travail, 3 trousse de dosage d'ACTH différentes ont été utilisées par le laboratoire du CHRU de Strasbourg. Invitti et al (45) ont observé une variabilité des valeurs de l'ACTH de 8h, tout particulièrement dans le sous-groupe des SC ACTH-indépendants (113 patients représentés par 80 AC, 24 CS et 9 hyperplasies

nodulaires) à l'intérieur duquel les valeurs d'ACTH le matin s'échelonnent de « indétectables » à 32ng/l : 58% des valeurs sont détectables (au-dessus du seuil de détection de 2 ng/l, 5 ng/l, 8ng/l ou 10 ng/l, selon le kit de dosage utilisé), et 28% des valeurs se situent « dans les normes » (supérieures à des seuils inférieurs allant de 5-20ng/l, 9-20ng/l, 9-18ng/l à 15-20ng/l, respectivement selon les kits). Cette observation a constitué le point de départ d'une étude prospective (46) dont le but était d'estimer la variabilité de différents kits de dosage de l'ACTH. Dans cette étude, les prélèvements d'ACTH de 25 patients ont été analysés par 7 trousse de dosage différentes, dans 35 laboratoires différents. Les patients chez qui une valeur d'ACTH élevée est attendue correspondent à des cas de maladie d'Addison ou de surrénalectomie bilatérale pour MC. Les patients chez qui une valeur d'ACTH basse est attendue correspondent à 3 patients sous corticothérapie au long cours (methylprednisolone 8 à 16mg/j depuis plus de 4 mois), 3 patients avec un SC d'origine surrénalienne, et 1 patient avec un déficit isolé en ACTH. Onze patients sont considérés comme « normaux ». Il est retrouvé une grande variabilité dans les différents dosages d'ACTH, particulièrement dans les valeurs basses d'ACTH parmi lesquelles jusqu'à 40% des mesures apparaissent dans la norme de référence au lieu d'être abaissées (seulement 59,5% des patients chez qui une valeur basse d'ACTH était attendue ont été classés correctement, alors que 98,4% et 89,6% des patients avec une valeur d'ACTH attendue normale ou haute respectivement ont été correctement classés). Bien qu'il existe une bonne reproductibilité pour une même trousse de dosage, les performances en routine sont systématiquement moins précises que celles indiquées par la fiche technique. Le praticien doit donc interpréter les dosages d'ACTH avec précautions, tout particulièrement dans les valeurs basses.

Notre étude suggère donc que le dosage de l'ACTH à 8h permet d'orienter justement l'étiologie du SC dans la quasi-globalité des cas de MC et de CS, ainsi que dans la majorité des cas d'AC. La mesure de l'ACTH à 0h semble avoir un intérêt en deuxième intention dans certains cas d'AC.

V- CONCLUSION

Le syndrome de Cushing est une pathologie rare et constitue l'un des diagnostics les plus complexes en endocrinologie.

Ce travail porte sur le diagnostic « étiologique » du syndrome de Cushing, qui permet de déterminer si celui-ci est ACTH-dépendant ou ACTH-indépendant. Nous nous sommes intéressés à l'intérêt du dosage de l'ACTH à minuit comparativement à une mesure à 8h. En effet, les nouvelles recommandations de la Société Française d'Endocrinologie en cours d'écriture proposent de doser l'ACTH entre 8 heures et 9 heures dans le cadre du diagnostic étiologique initial. Les seuils définis se situent en dessous de 10ng/l pour le syndrome de Cushing ACTH-indépendant et au-dessus de 20ng/l pour le syndrome de Cushing ACTH-dépendant. Dans la littérature, certaines équipes effectuent le dosage de l'ACTH à minuit, ce qui d'un point de vue physiopathologique, pourrait sembler intéressant du fait de la variabilité nyctémérale de la sécrétion d'ACTH.

Notre étude est basée sur 42 patients ayant présenté un syndrome de Cushing vérifié par l'examen anatomopathologique, catégorisés en 3 groupes : maladies de Cushing, adénomes surrenaliens et corticosurréalomes. Les seuils d'ACTH proposés par la SFE ont été arbitrairement utilisés pour l'ACTH de 8h comme de minuit.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre l'ACTH à minuit et l'ACTH à 8h dans les cas de corticosurréalomes et de maladies de Cushing ($p=0,3524$ et $p=0,4238$ respectivement), c'est-à-dire les situations cliniques où les niveaux de sécrétion cortisolique sont les plus élevés. Dans la maladie de Cushing, cette absence de différence est le reflet d'une perte complète de la variabilité nyctémérale de l'ACTH liée à la sécrétion autonome et le plus souvent continue d'ACTH par l'adénome hypophysaire, estompant le nadir physiologique de minuit. Dans le corticosurréalome, la sécrétion massive de cortisol entraîne un rétrocontrôle

négalif majeur sur la sécrétion d'ACTH, quel que soit le moment de la journée. Dans la maladie de Cushing, le diagnostic étiologique a été justement posé par l'ACTH de 8h chez 11 patients sur 12 (92%). Chez le patient restant, l'ACTH de 8h est en « zone grise » et le dosage à minuit a permis de confirmer le caractère ACTH-dépendant.

Dans les cas de syndrome de Cushing rapportés à un adénome surrénalien, nous avons retrouvé un niveau de sécrétion de l'ACTH à 8h significativement plus élevé que celui de minuit ($p < 0,0001$). Les syndromes de Cushing paraissent plus justement étiquetés ACTH-indépendants lorsque l'on se base sur l'ACTH mesuré à minuit comparativement à 8h. L'ACTH de 8h a permis de poser le diagnostic étiologique (ACTH-indépendant) pour 14 patients sur 24 (58%). Chez les 10 patients restants, l'ACTH de minuit a permis de s'orienter vers un syndrome de Cushing ACTH-indépendant dans 9 cas (38%). Nous avons nuancé ces résultats en fonction de l'intensité de la sécrétion cortisolique, estimée à l'aide du test de freinage minute par DXT. Lorsque la sécrétion de cortisol est plus élevée (cortisol sanguin à 8h supérieur à 50 $\mu\text{g/l}$ après freinage minute), l'intérêt diagnostique de la mesure de l'ACTH à minuit semble disparaître ($p = 0,0625$), comparativement à la mesure de l'ACTH à 8h, probablement du fait d'un rétrocontrôle négatif plus important sur la sécrétion d'ACTH. Dans les adénomes surrénaliens avec un niveau de sécrétion cortisolique moindre (cortisol à 8 heures entre 18 et 50 $\mu\text{g/l}$ après freinage minute), le niveau de sécrétion d'ACTH reste significativement plus élevé à 8h comparativement à minuit ($p = 0,001$). Parmi les 10 patients avec un cortisol de 8h compris entre 18 et 50 $\mu\text{g/l}$ après freinage minute, l'ACTH de 8h est supérieur à 10ng/l chez 7 d'entre eux, et l'ACTH de minuit permet de retrouver le diagnostic ACTH-indépendant chez 6 de ces 7 patients initialement mal étiquetés. Parmi les 8 patients avec un cortisol sanguin de 8h supérieur à 50 $\mu\text{g/l}$ après freinage minute, 2 ont un ACTH de 8h supérieur à 10ng/l et tous sont correctement classés ACTH-indépendants selon les dosages d'ACTH à minuit.

Ces résultats soulèvent la question du syndrome de Cushing « infra-clinique », dont la prise en charge n'est à ce jour pas consensuelle et reste discutée au cas par cas.

Notre travail présente des limites notables, à savoir un échantillon de petite taille, et des données collectées rétrospectivement.

Au total, au vu de ces résultats, il paraît justifié de doser l'ACTH à 8h en première intention dans le diagnostic étiologique du syndrome de Cushing, conformément aux recommandations de la SFE. L'ACTH à minuit semble avoir un intérêt en 2^{ème} intention en cas d'ACTH à 8h douteux, en particulier dans les situations d'hypersécrétion plus modérée, en gardant à l'esprit les contraintes pratiques liées aux conditions de prélèvement et économiques liées à la nécessité inhérente d'hospitalisation.

VU
Strasbourg, le..08)..09)..2021.
Le président du jury de thèse
Professeur.....JEAN-DOMINIQUE.....

J. D. D.

Vu et approuvé
Strasbourg, le 09 SEP 2021
Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et
Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILIA



VI- ANNEXES

	Maladies de Cushing	Adénomes surrenaliens	Cortico-surrénales	Total
Effectif	12 (29%)	24 (57%)	6 (14%)	42 (100%)
Sex ratio F/H	11/12 (92%)	19/24 (79%)	3/6 (50%)	33/42 (79%)
Age moyen (années)	38,2	57,1	49,7	50,6
Min-Max	14-60	41-75	39-61	14-75
Ecart type	14	8,7	8,3	13,1
IMC⁽¹⁾ moyen (kg/m²)	31,2	30,7	29,8	30,8
Min-Max	22,9-40,5	19,7-45	22,3-33,1	19,7-45
Ecart-type	5,5	6,9	3,8	6
Hypertension artérielle (%)	75	71	100	76
Diabète / intolérance au glucose (%)	42	58	33	50
Dyslipidémie (%)	67	58	50	60
Antécédent de TVP⁽²⁾ (%)	17	17	0	14
≥1 comorbidité⁽³⁾ (%)	100	92	100	95

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic de syndrome de Cushing

⁽¹⁾ Indice de masse corporelle

⁽²⁾ thrombose veineuse profonde

⁽³⁾ hypertension artérielle, diabète/intolérance au glucose, dyslipidémie, antécédent de TVP, IMC > 25kg/m².

	Maladies de Cushing	Adénomes surrenaliens	Cortico-surrénales
CLU ⁽¹⁾ des 24h > 75µg ⁽¹⁾	83%	50%	83%
CP8h ⁽²⁾ après FM ⁽³⁾ à la DXT ⁽⁴⁾			
< 18 µg/l	10%	10%	0%
18 µg/l - 50 µg/l	10%	50%	0%
> 50 µg/l	80%	40%	100%
CP0h ⁽⁵⁾			
< 18 µg/l	0%	0%	0%
18 µg/l - 50 µg/l	8%	37,5%	0%
> 50 µg/l	92%	62,5%	100%
≥ 2 tests pathologiques ⁽⁶⁾	92%	96%	83%

Tableau 2 : Résultats des explorations biologiques au diagnostic du syndrome de Cushing.

(1) : norme supérieure du laboratoire

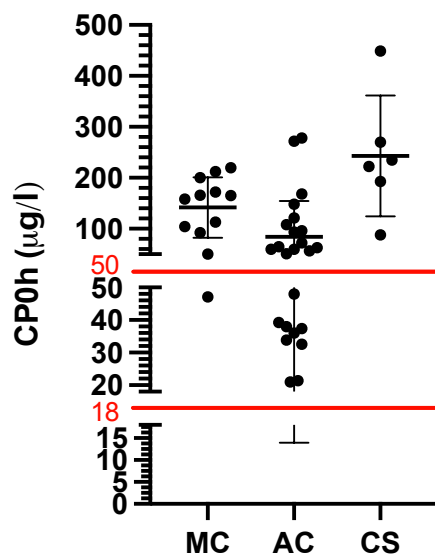
(2) : cortisol plasmatique à 8h

(3) : test de freinage minute

(4) : dexaméthasone

(5) : cortisol plasmatique à minuit

(6) : Cortisol libre urinaire des 24h > 75µg, cortisol de 8h après freinage minute à la dexaméthasone > 18 µg/l, cortisol plasmatique à minuit > 18 µg/l.



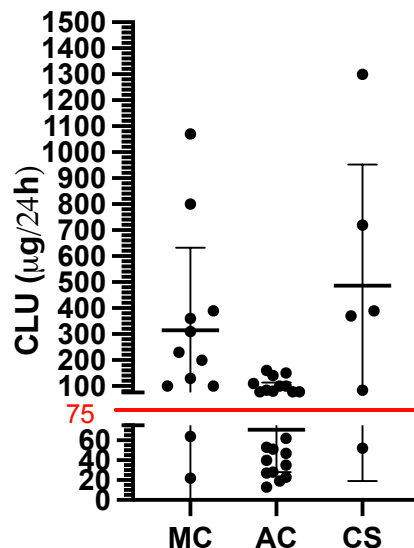
Graphique 1 : Taux de cortisol plasmatique à minuit (CP0h) dans chaque groupe (MC : maladies de Cushing ; AC : adénomes cortisoliques surrenaliens ; CS : corticosurrénales).

— Moyennes (+/- erreur standard)

MC : Moyenne = 141,7 µg/l +/- 59,3 (erreur standard). Médiane = 161,5 µg/l

AC : Moyenne = 84,1 µg/l +/- 70,2 (erreur standard). Médiane = 59,7 µg/l

CS : Moyenne = 242,8 µg/l +/- 118,6 (erreur standard). Médiane = 228,5 µg/l



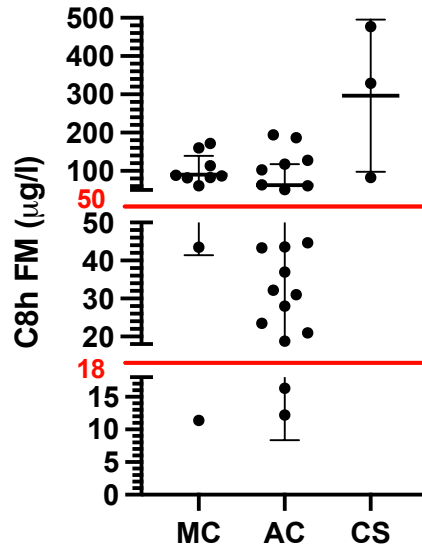
Graphique 2 : Taux de cortisol libre urinaire des 24h (CLU) dans chaque groupe (MC : maladies de Cushing ; AC : adénomes cortisoliques surrenaliens ; CS : corticosurrénales).

— Moyennes (+/- erreur standard)

MC : moyenne = 314,7 µg/24h +/- 317,5 (erreur standard). Médiane = 215 µg/24h

AC : moyenne = 71,7 µg/24h +/- 43,5 (erreur standard). Médiane = 78 µg/24h

CS : moyenne = 486 µg/24h +/- 466,9 (erreur standard). Médiane = 380 µg/24h



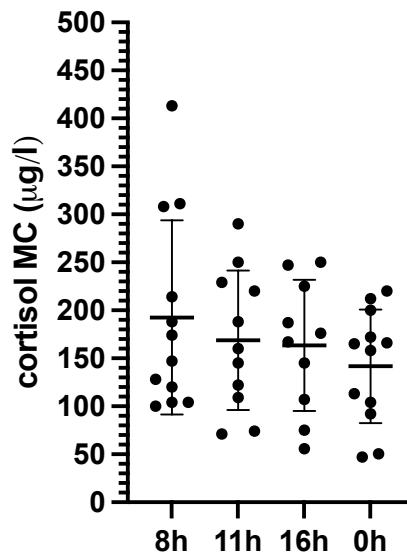
Graphique 3 : Taux de cortisol de 8h (C8h) après test de freinage minute (FM) à la dexaméthasone dans chaque groupe (MC : maladies de Cushing ; AC : adénomes cortisoliques surrenaliens ; CS : corticosurréalomes).

— Moyennes (+/- erreur standard)

MC : Moyenne = 90,3 µg/l +/- 48,9 (erreur standard). Médiane = 84,6µg/l

AC : Moyenne = 71,5µg/l +/- 55,9 (erreur standard). Médiane = 43,3 µg/l

CS : Moyenne = 296,4µg/l +/- 198,9(erreur standard). Médiane = 329µg/l



Graphique 4 : Taux de cortisol plasmatique sur le nycthémère dans les maladies de Cushing (MC)

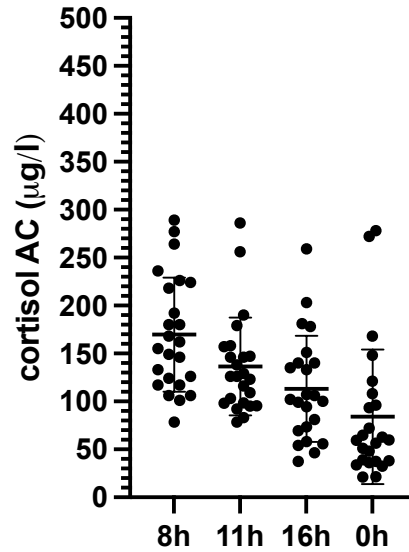
— Moyennes (+/- erreur standard)

8h : Moyenne = 192,6 µg/l +/- 101,4 (erreur standard). Médiane = 160,5 µg/l

11h : Moyenne = 168,9 µg/l +/- 72,7 (erreur standard). Médiane = 160 µg/l

16h : Moyenne = 163,5 µg/l +/- 68,2 (erreur standard). Médiane = 171,5 µg/l

0h : Moyenne = 141,7 µg/l +/- 59,3 (erreur standard). Médiane = 161,5 µg/l



Graphique 5 : Taux de cortisol plasmatique sur le nyctémère dans les adénomes cortisoliques surrenaliens (AC)

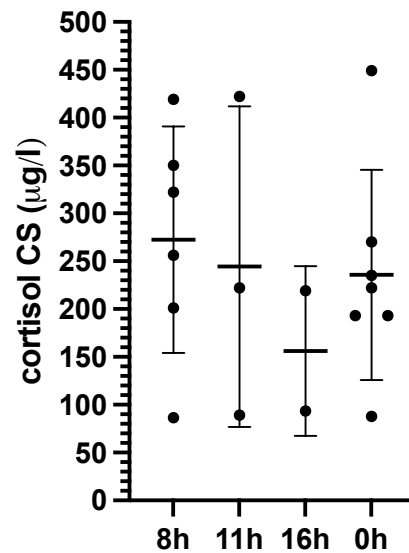
— Moyennes (+/- erreur standard)

8h : Moyenne = 169,8 µg/l +/- 59,5 (erreur standard). Médiane = 158,5 µg/l

11h : Moyenne = 136,5 µg/l +/- 51,0 (erreur standard). Médiane = 126 µg/l

16h : Moyenne = 113,3 µg/l +/- 55,3 (erreur standard). Médiane = 102 µg/l

0h : Moyenne = 84,1 µg/l +/- 70,2 (erreur standard). Médiane = 59,7 µg/l



Graphique 6 : Taux de cortisol plasmatique sur le nyctémère dans les corticosurrenalomes (CS)

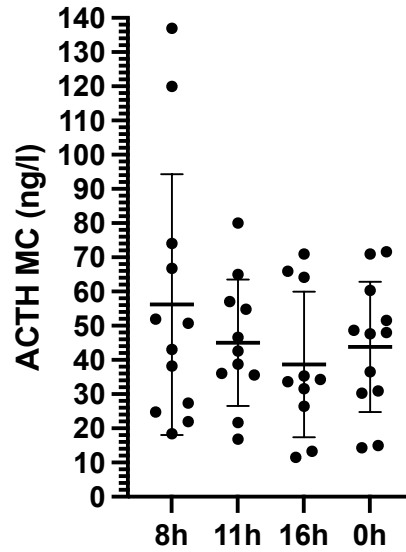
— Moyennes (+/- erreur standard)

8h : Moyenne = 272,4 µg/l +/- 118,3 (erreur standard). Médiane = 289 µg/l

11h : Moyenne = 244,3 µg/l +/- 167,6 (erreur standard). Médiane = 222 µg/l

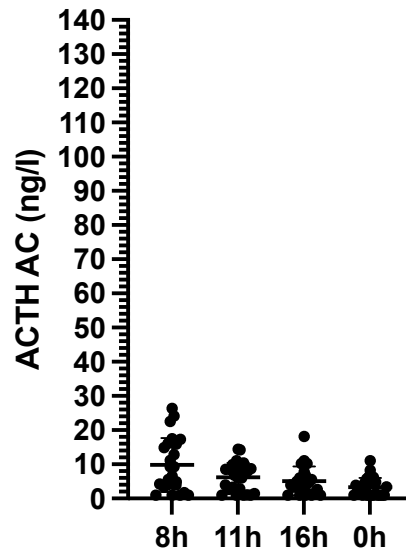
16h : Moyenne = 156,3 µg/l +/- 88,7 (erreur standard). Médiane = 156,3 µg/l

0h : Moyenne = 296,4 µg/l +/- 198,9 (erreur standard). Médiane = 329 µg/l



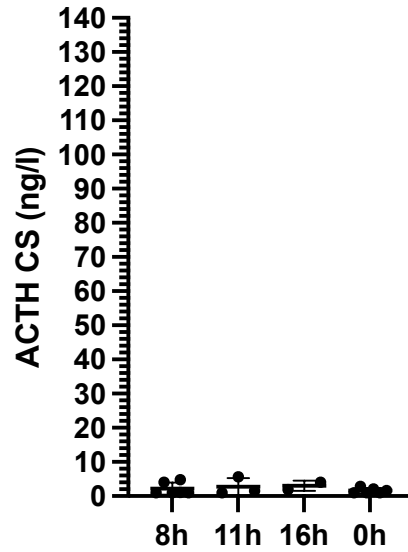
Graphique 7 : Taux d'ACTH plasmatique sur le nycthémère dans les maladies de Cushing (MC)
 — Moyennes (+/- erreur standard)

8h : Moyenne = 56,2ng/l +/- 38,1 (erreur standard). Médiane = 46,9ng/l
 11h : Moyenne = 45,0ng/l +/- 18,5 (erreur standard). Médiane = 42,6ng/l
 16h : Moyenne = 38,7ng/l +/- 21,3 (erreur standard). Médiane = 34,0ng/l
 0h : Moyenne = 43,8ng/l +/- 19,1 (erreur standard). Médiane = 47,8ng/l.



Graphique 8 : Taux d'ACTH plasmatique sur le nycthémère dans les adénomes cortisoliques surreniens (AC)
 — Moyennes (+/- erreur standard)

8h : Moyenne = 9,8ng/l +/- 7,9 (erreur standard). Médiane = 7,9 ng/l
 11h : Moyenne = 6,2ng/l +/- 4,2 (erreur standard). Médiane = 6,4ng/l
 16h : Moyenne = 5,1ng/l +/- 4,2 (erreur standard). Médiane = 4,0ng/l
 0h : Moyenne = 3,3ng/l +/- 2,8 (erreur standard). Médiane = 2,6ng/l



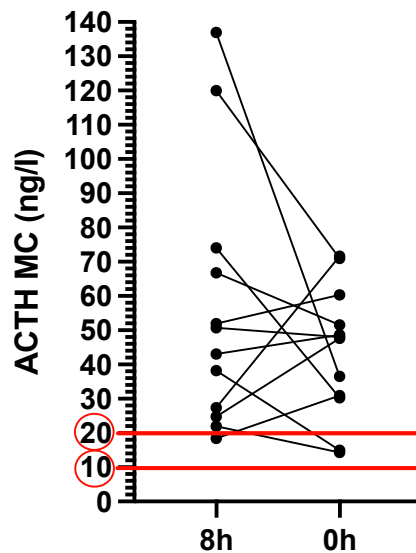
Graphique 9 : Taux d'ACTH plasmatique sur le nyctémère dans les corticosurréalomes (CS)
 — Moyennes (+/- erreur standard)

8h : Moyenne = 2,2ng/l +/- 1,8 (erreur standard). Médiane = 1,0ng/l

11h : Moyenne = 2,7ng/l +/- 2,6 (erreur standard). Médiane = 1,5ng/l

16h : Moyenne = 3,0 +/- 1,5 (erreur standard). Médiane = 3,0ng/l

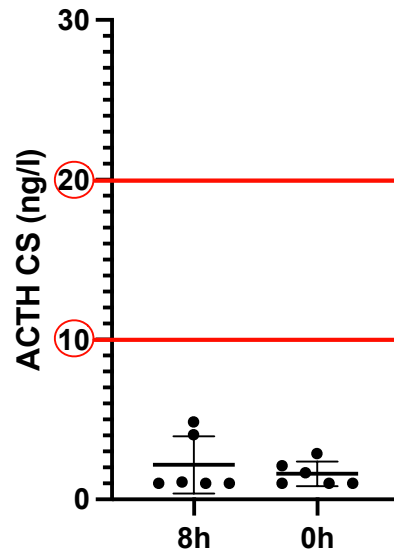
0h : Moyenne = 1,6ng/l +/- 0,8 (erreur standard). Médiane = 1,3ng/l



Graphique 10 : Taux d'ACTH à 8h versus 0h dans les cas de maladie de Cushing (MC).
 Les points reliés entre eux représentent la valeur à 8h et 0h pour le même patient.
 $p=0,4238$ (Test de Wilcoxon).

8h : Moyenne = 56,2ng/l +/- 38,1 (erreur standard). Médiane = 46,9ng/l

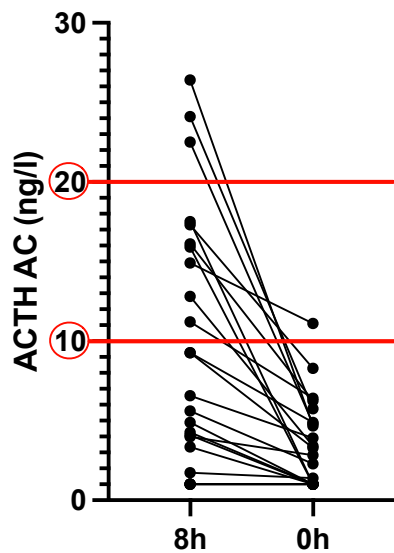
0h : Moyenne = 43,8ng/l +/- 19,1 (erreur standard). Médiane = 47,8ng/l.



Graphique 11 : Taux d'ACTH à 8h versus 0h dans les cas de corticosurréalomes (CS).
 $p=0,3524$ (T-test).

8h : Moyenne = 2,2ng/l +/- 1,8 (erreur standard). Médiane = 1,0ng/l

0h : Moyenne = 1,6ng/l +/- 0,8 (erreur standard). Médiane = 1,3ng/l



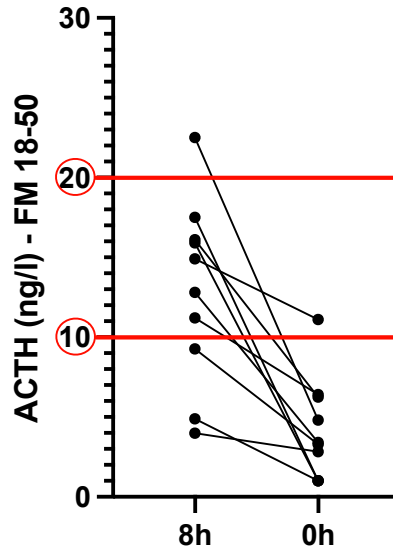
Graphique 12 : Taux d'ACTH à 8h versus 0h dans les cas d'adénomes cortisoliques surrenaliens (AC).

Les points reliés entre eux représentent la valeur à 8h et 0h pour le même patient.

$p<0,0001$ (Test de Wilcoxon).

8h : Moyenne = 9,8ng/l +/- 7,9 (erreur standard). Médiane = 7,9 ng/l.

0h : Moyenne = 3,3ng/l +/- 2,8 (erreur standard). Médiane = 2,6ng/l.



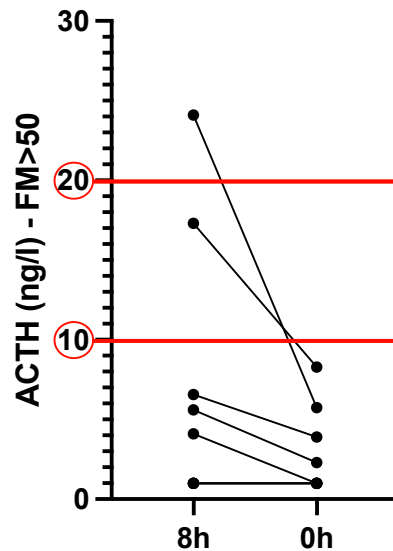
Graphique 13 : Taux d'ACTH à 8h versus 0h dans les cas d'adénomes cortisoliques surrenaliens ayant un cortisol de 8h après test de freinage minute à la dexaméthasone compris entre 18 et 50µg/l (FM 18-50).

$p=0,001$ (*T-test*).

Les points reliés entre eux représentent la valeur à 8h et 0h pour le même patient.

8h : Moyenne = 12,9ng/l +/- 5,7 (erreur standard). Médiane = 13,9 ng/l.

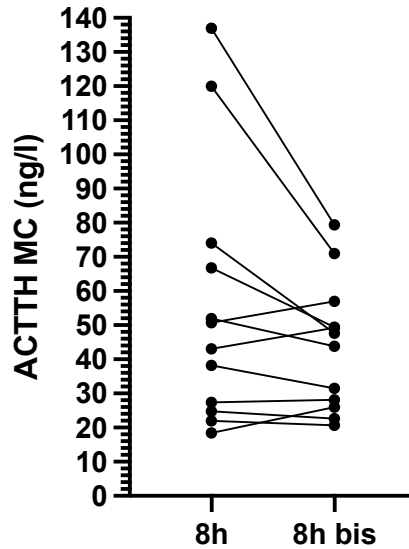
0h : Moyenne = 4,1ng/l +/- 3,2 (erreur standard). Médiane = 3,4ng/l.



Graphique 14 : Taux d'ACTH à 8h versus 0h dans les cas d'adénomes cortisoliques surrenaliens ayant un cortisol de 8h après test de freinage minute à la dexaméthasone supérieur à 50µg/l (FM>50). A noter que pour 3 patients, l'ACTH à 8h et à 0h est à 1ng/l/
 $p=0,0625$ (*Test de Wilcoxon*).

8h : Moyenne = 7,6ng/l +/- 8,6 (erreur standard). Médiane = 4,9 ng/l.

0h : Moyenne = 3,0ng/l +/- 2,7 (erreur standard). Médiane = 1,7ng/l.



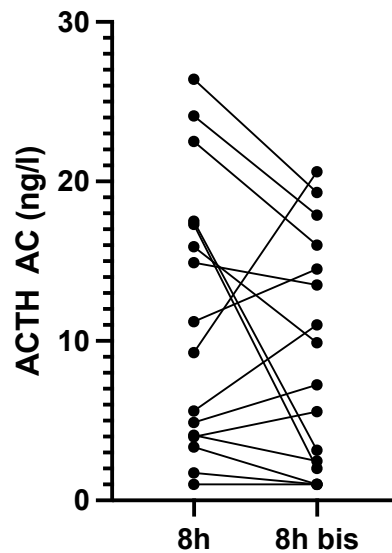
Graphique 15 : Comparaison entre deux mesures d'ACTH à 8h dans les cas de maladie de Cushing (MC).

Les points reliés entre eux représentent les 2 valeurs à 8h pour le même patient.

$p=0,0923$ (Test de Wilcoxon).

8h : Moyenne = 56,2ng/l +/- 38,1 (erreur standard). Médiane = 46,9ng/l

8h bis : Moyenne = 43,9ng/l +/- 18,9 (erreur standard). Médiane = 45,7ng/l



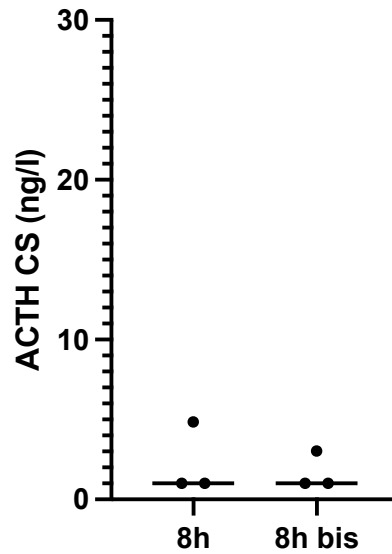
Graphique 16 : Comparaison entre deux mesures d'ACTH à 8h dans les cas d'adénomes surrénaliens cortisoliques (AC).

Les points reliés entre eux représentent les 2 valeurs à 8h pour le même patient.

$p=0,1908$ (T-test).

8h : Moyenne = 9,8 ng/l +/- 7,9 (erreur standard). Médiane = 7,9 ng/l.

8h bis : Moyenne = 9,1 ng/l +/- 7,1 (erreur standard). Médiane = 8,6 ng/l



Graphique 17: Comparaison entre deux mesures d'ACTH à 8h dans les cas de corticosurrénales (CS).

$p > 0,9999$ (Test de Wilcoxon).

8h : Moyenne = 2,2ng/l +/- 1,8 (erreur standard). Médiane = 1,0ng/l

8h bis : Moyenne = 1,7 ng/l +/- 1,2 (erreur standard). Médiane = 1ng/l

VII- BIBLIOGRAPHIE

1. BAHOUGNE T., REIX N., TALBI R., ORTEGA F., JEANDIDIER N. Exploration biologique de l'axe corticotrope. *Feuillets de Biologie*. 2018 ; 341.
2. Lindholm J, Juul S, Jørgensen J O, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jørgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jan;86(1):117-23
3. Wengander S, Trimpou P, Papakokkinou E, Ragnarsson O. The incidence of endogenous Cushing's syndrome in the modern era. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Aug;91(2):263-270
4. Melmed S., Polonsky K., Reed Larsen P., Kronenberg H. M. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th edition. Philadelphia : Elsevier Saunders ; 2011, 1828.
5. Boscaro M., Barzon L., Fallo F., Sonino N. Cushing's syndrome. *Lancet* 2001; 357(9258): 783–791.
6. Nieman L. K, Biller B. M K, Findling J. W, Newell-Price J., Savage M.O, Stewart P. M, Montori V. M. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1526-40.
7. ARNALDI G., ANGELI A., ATKINSON A. B., BERTAGNA X., CAVAGNINI F., CHROUSOS G. P., FAVA G. A., FINDLING J. W., GAILLARD R. C., GROSSMAN A. B., KOLA B., LACROIX A., MANCINI T., MANTERO F., NEWELL-PRICE J., NIEMAN L. K., SONINO N., VANCE M. L., GIUSTINA A., AND BOSCARO M. Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec; 88(12):5593–5602
8. A. Juszczak, D. Morris, A. Grossman, Cushing's Syndrome (en ligne). Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279088/> . Consulté le 1 septembre 2021.
9. Bertherat J, Raverot G, Chabre O, Raffin-Sanson M-L, Borson-Chazot F, Young J, Martinerie L, Tabarin A, 36ème congrès de la Société Française d'Endocrinologie ; 7-10 octobre 2020 ; Marseille.
10. Galm B. P., Qiao N., Klibanski A., B. Biller MK, Tritos N. A. Accuracy of laboratory tests for the diagnosis of Cushing's syndrome *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jun ; 105(6) : 2081–2094
11. National Library of Medicine. Corticotropin (en ligne). Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/corticotropin>. Consulté le 1 septembre 2021.
12. Krieger D T, Allen W, Rizzo F, Krieger H P. Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1971 Feb;32(2):266-84
13. Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques. *Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques*. 3è édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson ; 2016, 589.
14. Orth D N. Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 1995 Mar 23;332(12):791-803.

15. Findling J. W, Raff H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Oct;91(10):3746-53
16. Raff H., Findling J. W. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann Intern Med.* 2003 Jun 17;138(12):980-91
17. Lacroix A., Feelders R. A, Stratakis C. A, Nieman L. K, Cushing's syndrome. *Lancet.* 2015 Aug 29 ; 386(9996):913-27
18. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev.* 1998 Oct;19(5):647-72.
19. John M., Lila A. R, Bandgar T., Menon P. S, Shah N. S. Diagnostic efficacy of midnight cortisol and midnight ACTH in the diagnosis and localisation of Cushing's syndrome. *Pituitary.* 2010;13(1):48-53
20. Jarial K. D S, Bhansali A., Mukherjee K. K., Pal R, Sharma A., Vashishtha R. K, Sukumar S. P, Sachdeva N., Walia R. UTILITY OF A SINGLE LATE-NIGHT PLASMA CORTISOL AND ACTH FOR THE DIAGNOSIS OF CUSHING SYNDROME. *Endocr Pract.* 2018 Feb;24(2):156-162
21. Günes M., Celik O., Kadioglu P. Reliability of the diagnostic tests for Cushing's syndrome performed in a tertiary referral center. *Pituitary.* 2013 Jun;16(2):139-45
22. Fassnacht M., Dekkers O. M., Else T., Baudin E., Berruti A., de Krijger R. R., Haak H. R., Mihai R., Assie G., Terzolo M. European Society of Endocrinology Clinical Practice. Guidelines on the Management of Adrenocortical Carcinoma in Adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2018 Oct ;179(4):G1-G46
23. Newell-Price J, Trainer P, Perry L, Wass J, Grossman A, Besser M. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995 Nov;43(5):545-50
24. Findling J. W., and Raff H. DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CUSHING'S SYNDROME. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001 Sep;30(3):729-747.
25. L'Assurance Maladie. Les tarifs conventionnels (en ligne). Disponible sur : <https://www.ameli.fr/laboratoire-danalyses-medicales/exercice-liberal/facturation-remuneration/tarifs/tarifs>. Consulté le 19 septembre 2021.
26. République française. Arrêté du 28 février 2020 fixant pour l'année 2020 les éléments tarifaires mentionnés aux I et IV de l'article L. 162-22-10 du code de la sécurité sociale. *Journal Officiel*, n°0052 du 1^{er} mars 2020, texte N°15.
27. Findling J. W., Raff H. Screening and Diagnosis of Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005 Jun;34(2):385-402.
28. Valassi E., Franz H., Brue T., Feelders R. A, Netea-Maier R., Tsagarakis S., Webb S. M, Yaneva M., Reincke M., Droste M., Komerduş I., Maiter D., Kastelan D., Chanson P., Pfeifer M., Strasburger C. J, Tóth M., Chabre O., Tabarin A., Krsek M., Fajardo C., Bolanowski M., Santos A., Wass J. A H and Trainer P. J. Diagnostic tests for Cushing's syndrome differ from published guidelines: data from ERCUSYN. *Eur J Endocrinol* 2017 May;176(5): 613–624

29. G. Reimondo, B. Allasino, S. Bovio, P. Paccotti, A. Angeli and M. Terzolo. Evaluation of the effectiveness of midnight serum cortisol in the diagnostic procedures for Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005 ; 153(6): 803–809
30. Newell-Price J., Bertagna X., Grossman A. B, Nieman L. K. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006 May 13;367(9522):1605-17.
31. Pecori Giraldi F., Ambrogio A. G, De Martin M., Fatti L. M, Scacchi M., Cavagnini F. Specificity of first-line tests for the diagnosis of Cushing's syndrome: assessment in a large series. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Nov;92(11):4123-9
32. Papanicolaou D A, Yanovski J A, Cutler G B Jr, Chrousos G P, Nieman L K. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Apr;83(4):1163-7.
33. Tirosh A., Lodish M. B, Lyssikatos C., Belyavskaya E., Papadakis G. Z, Stratakis C. A. Circadian Plasma Cortisol Measurements Reflect Severity of Hypercortisolemia in Children with Different Etiologies of Endogenous Cushing Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2017;87(5):295-300
34. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, Dupas B, Chabre O, Hamoir E, Laurent F, Tenenbaum F, Cazalda M, H Lefebvre, Valli N, Rohmer V, French Society of Endocrinology Consensus. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2008 Dec;69(6):487-500
35. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, G Arnaldi, Reimondo G, Pia A, Toscano V, Zini M, Borretta G, Papini E, Garofalo P, Allolio B, Dupas B, Mantero F, Tabarin A, Italian Association of Clinical Endocrinologists. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*. 2011 Jun;164(6):851-70
36. Fassnacht M., Arlt W., Bancos I., Dralle H., Newell-Price J., Sahdev A, Tabarin A., Terzolo M., Tsagarakis S. and Dekkers O. M. 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.
37. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, Gin H, Roger P, Tabarin A. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;88(12):5808-13
38. Chiodini I. Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 May;96(5):1223-36
39. Grumbach M M, Biller BM K, Braunstein G D, Campbell K K, J Carney A, Godley P A, Harris E L, Lee J K T, Oertel Y C, Posner M C, Schlechte J A, Wieand H S. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med*. 2003 Mar 4;138(5):424-9
40. Debono M. Bradburn M., Bull M., Harrison B., Ross R. J., Newell-Price J. Cortisol as a Marker for Increased Mortality in Patients with Incidental Adrenocortical Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 ; 99(12): 4462–4470.
41. Di Dalmazi G., Vicennati V., Garelli S., Casadio E., Rinaldi E., Giampalma E., Mosconi C., Golfi eri R., Paccapelo A., Pagotto U., Pasquali R. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(5): 396–405.

42. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, Pia A, Osella G, Borretta G, Angeli A. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005 Jun;34(2):423-39
43. Yanase T., Oki Y., Katabami T., Otsuki M., Kageyama K., Tanaka T., Kawate H., Tanabe M., Doi M., Akehi Y., Ichijo T. New diagnostic criteria of adrenal subclinical Cushing's syndrome: opinion from the Japan Endocrine Society. *Endocr J.* 2018 Apr 26;65(4):383-393
44. Haissaguerre M, Tabarin A. New insights in adrenal Cushing syndrome. *Ann Endocrinol (Paris).* 2014 Oct;75 Suppl 1:S37-45
45. Invitti C, Pecori Giraldi F, de Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Feb;84(2):440-8.
46. Pecori Giraldi F., Sacconi A., Cavagnini F. and The Study Group on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis of the Italian Society of Endocrinology. Assessment of ACTH assay variability: a multicenter study. *Eur J Endocrinol.* 2011 Apr;164(4):505-12



DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : HOMSI Prénom : SARAH

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

A STRASBOURG, le 6/09/21

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.