

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE MEDECINE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE MEDECINE GENERALE

TITRE :

**Prise en charge des tumeurs surrenaliennes au
service de chirurgie « A » du CHU de Tlemcen entre
2013 et 2016**

Présenté par :

Mr DRIOUA islam

Encadrant : DR GHOUALI

(ANNÉE 2016)

Remerciements

A notre encadrant

Dr Ghouali

Assistant en chirurgie

Nous tenons à vous remercier d'avoir accordé beaucoup de votre temps précieux pour diriger ce travail avec rigueur et perspicacité et de votre disponibilité sans lesquelles ce travail n'aurait pu être accompli.

Veillez percevoir, cher assistant, à travers ce travail le témoignage de notre gratitude de notre sincère respect et de notre reconnaissance.

A notre responsable de stage

Pr Bouallou

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent

L'admiration et le respect de tous. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

A notre chef de service

Pr Abiayad

Nous sommes particulièrement reconnaissants pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Veillez trouver dans cet ouvrage le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre grand respect.

**A l'ensemble de l'équipe du service de chirurgie « A » du CHU
Tlemcen**

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à
la réalisation de ce travail

Dédicace



Je dédie cette mémoire à ... 

♥ *A Mon dieu de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et de bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire hamdoulillah.*

♥ ***A ma très chère mère, Saoudi Fatima***

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

♥ ***A mon cher Père, Monsieur Mohammed***

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

♥A ma très chère fiancée, Manal

Quand je t'ai connu, j'ai trouvé la femme de ma vie, mon âme sœur et la lumière de mon chemin.

Ma vie à tes cotés est remplie de belles surprises.

Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études.

Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour. Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

♥À MES CHERS ET ADORABLE FRERES : Zeyd, Abdelbasset ,Yassine , Haitem :

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde. Je vous aime trop

♥A ma petite souer, Sondous

Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité. Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

♥À mes cheres amis : Oussama, Mehdi, Abdellah, Abderrezzaq, Fateh, Amine, Salah :

Je ne peux pas trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des freres et des amies sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de succès.

*♥Ce travail est dédié a mon ami **Abderrahmane**, décédé trop tot, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études. J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'un ami qui a toujours prié pour le salut de son âme. Puisse Dieu, le tout puissant, n'avoir en sa sainte miséricorde !*

♥A toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce travail à tous ceux que j'ai omis de citer.

Sommaire

Introduction	10
Partie theorique	11
I. Les tumeurs de la corticosurrénale:	12
I.1. Les tumeurs unilatérales	12
A. Les tumeurs bénignes:	12
a. Adénome surrénalien cortisolique et non sécrétant ...	12
➤ Épidémiologie.....	12
➤ Physiopathologie.....	12
➤ Manifestations cliniques	13
➤ Explorations hormonales	14
➤ Imagerie.....	15
➤ Anatomopathologie.....	16
➤ Traitement.....	16
b.Adénome de Conn	18
➤ Épidémiologie.....	18
➤ Physiopathologie.....	18
➤ Manifestations cliniques.....	19
➤ Démarche diagnostique d'un hyperaldostéronisme primaire.....	19
➤ Traitement.....	20
I.2. Les tumeurs bilatérales	20
a) Hyperplasie macronodulaire des surrénales indépendante de l'ACTH	20
➤ Physiopathologie.....	20
➤ Explorations hormonales	21
➤ Imagerie	21
➤ Traitement.....	22
b) Dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales ..	22
➤ Description et intégration dans le complexe de Carney...	22
➤ Diagnostic clinique et biologique.....	23
➤ Imagerie.....	23
➤ Traitement.....	23

B. Les tumeurs malignes:	24
a. Corticosurréalome	24
➤ Épidémiologie	24
➤ Physiopathologie	24
➤ Manifestations cliniques	25
➤ Explorations hormonales	26
➤ Imagerie	26
➤ Anatomopathologie	27
➤ Évolution	28
➤ Traitement	28
II). Les tumeurs de la medullo-surrénale	30
1. Phéochromocytomes	30
➤ Introduction	30
➤ Épidémiologie et génétique	31
➤ Physiologie et physiopathologie	31
➤ Manifestations cliniques	33
➤ Explorations biologiques	34
➤ Imagerie	35
➤ Anatomopathologie	36
➤ Pronostic :	38
➤ Traitement	38
III). Conduite à tenir devant un incidentalome de la loge surrénalienne	44
IV). Les différentes techniques chirurgicales des surrenelactomie	47

Partie pratique.....	59
I). Matériels et Méthodes :.....	60
➤ Type d'étude :.....	60
➤ Lieu d'étude :	60
➤ Population d'étude :	60
➤ Critères d'inclusion :	60
➤ Critères de non inclusion :.....	60
➤ Protocole de l'étude :.....	61
➤ Variables étudiées :.....	61
➤ Saisie et analyse des données :.....	61
II). Résultats:.....	62
➤ Répartition des patients selon le sexe :.....	62
➤ Répartition des patients selon l'âge :.....	62
➤ Répartition des patients selon les antécédents :.....	63
➤ Répartition des patients selon le motif de consultation :.....	64
➤ Répartition des patients selon la taille tumorale :.....	65
➤ Répartition des patients selon le score ASA :.....	66
➤ Répartition des patients selon la durée opératoire :.....	66
➤ Répartition des patients selon la voie d'abord :.....	67
➤ Répartition des patients selon la durée de séjour post- opératoire.....	68
➤ Répartition des patients selon l'examen anatomo-pathologique...	69
➤ Répartition des patients selon les complications :.....	69
III) Discussion:.....	70
Conclusion :.....	72
Bibliographie.....	73

➤ Les Figures :

❖ **Partie theorique :**

-Figure 1 : le metabolisme des catecholamines.

-Figure 2 : localisations possibles des pheochromocytomes et des paragangliomes.

-Figure 3 : Des images scanographiques montrant l'evolution d'un - pheochromocytome entre 1994 à 1997.

-Figure 4 : Des images scanographiques montrant l'evolution d'un pheochromocytome entre 1994 à 1997.

-Figure 5 : Abord transpéritonéale des glandes surrénaliennes par voir ouverte Repères vasculaire de la surrénale droite.

-Figure 6 : Abord postérieur des glandes surrénaliennes par voir ouverte postérieure Position du paient.

-Figure 7 : Position du patient et position des trocarts lors d'une surrénalectomie gauche par voie trans-péritonéale.

-Figure 8 : Abord vasculaire de la surrénale gauche par voie voie trans-péritonéale.

-Figure 9 : TDM au temps portal phéochromocytome surrénalien droit de 7cm.

-Figure 10 : Aspect macroscopique après surrénalectomie droite.

-Figure 11 : IRM T2 injectée : phéochromocytome surrénalien droit de 04 cm.

-Figure 12 : Aspect per-opératoire d'une surrénalectomie droite par voie médiane.

❖ **Partie pratique :**

- Figure 1** : Répartition des patients selon le sexe
- Figure 2** : Répartition des patients selon la tranche d'âge
- Figure 3** : Résultat de l'étude en fonction de la présence d'ATCD
- Figure 4** : Répartition des patients selon le type d'ATCD
- Figure 5** : Répartition des patients selon la circonstance de découverte
- Figure 6** : Répartition des patients selon la taille tumorale
- Figure 7** : Répartition des patients selon la durée opératoire
- Figure 8** : Répartition des patients selon la voie d'abord
- Figure 9** : Répartition des patients selon la voie d'abord (détail)
- Figure 10** : Répartition des patients selon la durée de séjour post-opératoire
- Figure 11** : Répartition des patients selon l'histologie

➤ **Les tableaux :**

- Tableau 1**: Répartition des patients selon la tranche d'âge en nombre et en pourcentage
- Tableau 2**: Répartition des patients selon le motif de consultation
- Tableau 3**: Répartition des patients selon le score ASA
- Tableau 4**: Résultat de notre étude selon l'examen anatomo-pathologique

➤ Les abréviations :

- TS** : Tumeurs Surréaliennes
- **IS** : Incidentalome Surrénalien
- TDM** : Tomo-Densito-Métrie
- **IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
- TEP** : Tomographie par Emission de Positrons
- I131** : Iode 131
- NFS** : Numeration Formule Sanguine
- HTA** : Hypertension Artérielle
- PPNAD** : Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease
- ACIC** : Adénome Cortisolique Infra Clinique
- ACTH** : Adrenal Corticotrophine Hormone
- MIBG** : Méta-Iodo-Benzylguanidine
- IEC** : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
- ARAI** : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II
- DOC** : Désoxycorticostérone
- DHEA** : Déhydroépiandrostérone
- NEM** : Néoplasies endocriniennes multiples
- F** : Féminin
- M** : Masculin
- IMC** : Indice de Masse Corporelle
- HTA** : Hypertension Artérielle
- SDHA** : Sulfate de déhydroépiandrostèrone
- DHA** : Déhydroépiandrostérone
- ADP** : Adénopathie
- VN** : Valeurs Normales
- NS** : Numéro de Série

Introduction

Les tumeurs surrénaliennes (TS) sont des tumeurs rares développées au dépend des différentes tuniques de la surrénale. Elles recouvrent un spectre large de pathologie.

Les glandes surrénales peuvent être le siège d'un certain nombre de tumeurs différentes aussi bien par leur origine embryologique que par leur expression endocrinienne.

Leur prise en charge peut différer d'une pathologie à une autre en pré, per, ou post-opératoire. Malgré la rareté de ces tumeurs, leur diagnostic est relativement facile grâce aux avancées technologiques dans les domaines des explorations biologiques.

Leur diagnostic de localisation est devenu également facile aussi bien pour leur repérage que pour leur bilan morphologique grâce aux progrès de l'imagerie (IRM, pet scanner...).

La chirurgie surrénalienne a également beaucoup évolué pendant les deux dernières décennies, du fait des énormes avancées techniques et technologiques ce qui ont amené différentes écoles de chirurgie de se rabattre sur des voies d'abord moins agressives et sûres (voies électives, chirurgie vidéo assistée), devenues gold standard dans cette chirurgie.

L'objectif de notre étude est d'analyser les résultats de la prise en charge des patients opérés pour TS et d'évaluer notre attitude devant ces dernières et ainsi établir les indications chirurgicales adéquates au sein du service de chirurgie générale « A » du CHU de Tlemcen en Algérie.

Partie Théorique

I. Les tumeurs de la corticosurrénale:

Les tumeurs unilatérales sont de loin les plus fréquentes. Elles sont classées schématiquement en deux groupes : adénomes bénins et tumeurs malignes ou corticosurrénales. Les adénomes bénins peuvent être séparés entre adénome cortisolique et adénome de Conn.

I.1 Les tumeurs unilatérales

A. Les tumeurs bénignes:

a). Adénome surrénalien cortisolique et non sécrétant

➤ Épidémiologie :

L'adénome bénin non sécrétant est fréquent. Sa prévalence exacte est difficile à établir, mais peut être appréciée à partir de l'étude des incidentalomes de la loge surrénalienne. En effet, suivant les séries et les tranches d'âge étudiées, la prévalence de l'incidentalome de la loge surrénalienne varie entre 1 et 7 %. La plupart de ces incidentalomes sont des adénomes bénins non sécrétants, ne nécessitant le plus souvent qu'une simple surveillance. L'adénome sécrétant du cortisol est responsable d'un syndrome de Cushing clinique franc est rare, son incidence étant estimée entre 0,6 et deux cas par million et par an. La classification utile pour des raisons de prise en charge des patients entre adénomes sécrétants (pour lesquels un traitement est nécessaire) et non sécrétants (pour lesquels en l'absence de doute sur la nature bénigne il n'est proposé le plus souvent qu'une surveillance) est cependant délicate. Il existe sans doute un continuum et un nombre non négligeable d'adénomes mis en évidence chez des patients n'ayant pas un tableau clinique franc d'hypercortisolisme présentent des anomalies biologiques en faveur d'une discrète autonomie de la sécrétion de cortisol (adénome responsable d'un « hypercortisolisme infraclinique »).

➤ Physiopathologie :

Les mécanismes de la tumorigenèse corticosurrénalienne sont encore mal connus, cependant des progrès importants ont été faits ces dernières années sur la génétique moléculaire de ces tumeurs, en particulier par les approches de génomiques. Il a été établi qu'une proportion importante d'adénomes est d'origine monoclonale, suggérant l'existence d'anomalies génétiques dans leur développement. Les études systématiques des remaniements chromosomiques par hybridation génomique comparative (CGH) ou par étude de polymorphismes génétiques par microsatellites montrent que des altérations chromosomiques sont fréquentes dans les cancers du cortex surrénalien mais peuvent aussi survenir, bien que moins souvent, dans les adénomes surrénaliens. Les anomalies génétiques clairement identifiées dans les adénomes surrénaliens sont encore peu nombreuses [3].

Leur mise en évidence a souvent été initiée par l'étude des syndromes de prédisposition génétique aux tumeurs de la corticosurrénale. Ainsi des mutations somatiques (présentes uniquement dans le tissu tumoral) ont pu être observées sur le gène 1 du complexe de Carney (PRKAR1A) dans les adénomes surrénaliens sécrétants. De même des mutations de la β -caténine, élément clé de la voie *adenomatous polyposis coli* (APC) impliquée dans la polypose colique familiale, sont observées dans les adénomes de la corticosurrénale, avant tout non sécrétants. Des mutations activatrices de *GNAS* (sous-unité alpha de la protéine G, mutée dans le syndrome de McCune-Albright) ont été observées dans de rares adénomes sécrétants. Enfin récemment ont été mises en évidence, par séquençage de l'exome par les méthodes de séquençage nouvelle génération à haut débit, des mutations activatrices de la sous-unité catalytique de la PKA (PRKACA) [4, 5]. Des mutations sur différentes sous-unités (PRKAR1A et PRKACA) de l'enzyme clé de la voie de signalisation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) peuvent donc s'observer dans les adénomes cortisoliques. Ces mutations conduisent à une activation de la voie de signalisation, mimant en quelque sorte une stimulation par l'*adrenocorticotrophic hormone* (ACTH).

➤ Manifestations cliniques :

L'adénome étant une tumeur bénigne de petite taille n'entraîne pas de symptôme tumoral. Les modes de découverte sont donc soit un syndrome de Cushing pour l'adénome sécrétant du cortisol, soit fortuit (incidentalome) sur un examen d'imagerie pour l'adénome non ou peu sécrétant.

La symptomatologie clinique est donc dominée par les signes d'hypercatabolisme et les modifications morphologiques, cardiovasculaires et métaboliques induites par l'hypercortisolisme. Les signes d'hyperandrogénie sont en règle absents (à la différence des tumeurs malignes). L'adénome sécrétant responsable d'un syndrome de Cushing s'observe avant tout chez la femme. Cette prédominance féminine n'est en revanche pas observée pour

les adénomes non sécrétants découverts en général de façon fortuite (incidentalomes).

Le syndrome de Cushing comporte de nombreuses manifestations cliniques dont peu prises séparément sont très spécifiques. La présentation typique est l'association d'une répartition faciotronculaire de la masse grasse avec bosse de bison et érythrose faciale associée à des signes d'hypercatabolisme (peau fine et fragile, ecchymoses faciles, vergetures larges et pourpres, amyotrophie proximale, ostéoporose). D'autres symptômes non spécifiques comme l'obésité, l'hypertension artérielle, les troubles de la glycorégulation, les troubles de l'humeur peuvent aussi conduire au diagnostic.

Des travaux ont mis en évidence une prévalence relativement élevée (2 à 5 %) de syndromes de Cushing pauci symptomatiques dans des populations de patients particulières, notamment les sujets diabétiques. Il faut rechercher un syndrome de Cushing au moins cliniquement ou avec des explorations biologiques de dépistage devant un diabète de type 2 entrant dans le cadre d'un syndrome pluri métabolique ou déséquilibré sans cause évidente, une hypertension artérielle du sujet jeune ou résistante, un tableau psychiatrique atypique ou résistant aux antidépresseurs usuels, une ostéoporose sans cause évidente chez le sujet jeune [6]. La précocité du diagnostic d'un syndrome de Cushing est déterminante, l'évolution spontanée étant marquée par une surmortalité et une morbidité importante (notamment complications cardiovasculaires, infectieuses, psychiatriques, ostéoporose, petite taille chez l'enfant, etc.).

➤ Explorations hormonales :

L'adénome bénin responsable d'un syndrome de Cushing entraîne un hypercortisolisme ACTH-indépendant. Biologiquement, l'adénome bénin entraîne une hypersécrétion isolée de cortisol. Les taux d'androgènes sont normaux ou bas. En particulier les taux de sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHA) sont bas à la différence des syndromes de Cushing ACTH-dépendants (maladie de Cushing hypophysaire par exemple). Il n'y a pas d'hyperaldostéronisme primaire associé. La cosécrétion de cortisol et d'androgènes ou de minéralocorticoïdes par une tumeur de la surrénale est un élément évocateur d'une tumeur maligne.

Les examens conseillés en première intention pour explorer une suspicion de syndrome de Cushing sont l'un et/ou l'autre des trois examens suivants : mesure de la cortisolurie des 24 heures (cortisol libre urinaire [CLU]) avec créatininurie, freinage minute à la dexaméthasone (prise de DectancyI® 1 mg à 24 h et dosage du cortisol plasmatique à 8 h le lendemain matin), mesure du cortisol salivaire nocturne (classiquement à minuit : le dosage salivaire à minuit représente l'avantage par rapport au cortisol plasmatique de pouvoir

être réalisé sans hospitalisation, mais actuellement demande d'envoyer le prélèvement dans un laboratoire spécialisé) [7].

Dans l'adénome surrénalien sécrétant du cortisol, typiquement, le rythme nyctéméral du cortisol plasmatique et/ou salivaire est aboli alors que le taux d'ACTH circulant est effondré (en règle inférieur à 5 pg/ml). La cortisolurie des 24 heures est élevée. Lorsque l'hypercortisolisme n'est pas majeur, l'ACTH peut être limite (entre 5 et 15 pg/ml), et l'absence de réponse à la stimulation par la *corticotropin-releasing hormone* (CRH) permet alors d'affirmer le caractère autonome (ACTH-indépendant et donc d'origine surrénalienne) du syndrome de Cushing. Le test de freinage minute à la dexaméthasone (1 mg de dexaméthasone à minuit, prélèvement pour dosage de cortisol à 8 h) est négatif (baisse insuffisante du cortisol qui reste supérieur à 18 ng/ml), de même que le test de freinage faible (2 mg de dexaméthasone pendant 48 h et recueil de la cortisolurie des 24 h). Si la rénine circulante ou l'activité rénine plasmatique peuvent être basses (en réponse à l'inflation hydrosodée secondaire à l'hypercortisolisme), l'aldostérone n'est pas.

La situation biologique est en revanche beaucoup moins tranchée dans les adénomes surrénaliens prétoxiques. L'évaluation fine des incidentalomes surrénaliens permet actuellement de révéler plus souvent que rapporté par le passé des signes d'autonomie de la sécrétion cortisolique. Les patients présentant ces adénomes n'ont pas le plus souvent de franc tableau de syndrome de Cushing. Ils présentent en revanche souvent des manifestations non spécifiques : diabète, surpoids (mais de répartition non typiquement faciotronculaire), hypertension artérielle, etc. Les signes d'hypercatabolisme sont absents. Il s'agit en général d'adénomes ayant déjà une certaine taille (3 à 4 cm de diamètre). La cortisolurie des 24 heures est encore normale, les perturbations du rythme nyctéméral du cortisol sont parfois modestes et l'ACTH non complètement effondrée. Le freinage minute est cependant le plus souvent déjà pathologique.

➤ **Imagerie :**

Le scanner est l'examen le plus souvent utilisé pour évaluer les tumeurs de la corticosurrénale. Il doit être pratiqué selon un protocole précis comportant des coupes multiples, millimétriques, centrées sur les loges surrénaliennes avant et après injection de produit de contraste. L'adénome surrénalien est une lésion régulière et homogène habituellement arrondie, le plus souvent de 2 à 4 cm de plus grand diamètre. La taille d'un adénome bénin dépasse rarement 4 à 5 cm. La mesure de densité réalisée sur une surface représentant au moins deux tiers de la lésion apporte des arguments importants pour le diagnostic de lésion bénigne. Typiquement, la densité sur le scanner avant injection est inférieure à 10 UH pour un adénome bénin, ce qui traduit la richesse en lipides de la tumeur. Il s'agit d'un signe très spécifique mais peu sensible. Lorsque la densité spontanée est supérieure à 10 UH, l'étude de sa cinétique après injection de produit de contraste peut être utile, objectivant

dans l'adénome une baisse de plus de 50 % du signal entre la phase précoce (en fin d'injection) et tardive [8].

L'analyse de la surrénale controlatérale est importante pour éliminer la possibilité d'une atteinte surrénalienne bilatérale (classiquement observée dans le cadre d'une hyperplasie macronodulaire bilatérale primitive des surrénales, de façon exceptionnelle sous la forme d'adénome surrénalien bilatéral). Habituellement chez un patient présentant un syndrome de Cushing par adénome surrénalien la surrénale controlatérale apparaît atrophique.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) apporte des renseignements assez similaires mais n'est que rarement nécessaire en complément du scanner dans les tumeurs bénignes. L'échographie est peu sensible et performante pour l'exploration des adénomes surrénaliens.

La scintigraphie à l'iodocholestérol peut être utilisée pour réaliser la caractérisation tissulaire d'une lésion corticosurrénalienne et essayer de préciser son caractère fonctionnel. L'adénome surrénalien fixe habituellement le traceur. La scintigraphie réalisée en l'absence de traitement par la dexaméthasone objective une fixation unilatérale du côté de l'adénome en cas d'hypercortisolisme suffisant pour entraîner une freination de l'ACTH circulante. Cet examen peut être utile pour préciser le caractère « prétoxique » d'un adénome surrénalien, objectivant alors une extinction de la surrénale saine controlatérale. En cas de doute sur le caractère uni- ou bilatéral de l'atteinte surrénalienne chez un patient présentant un syndrome de Cushing ACTH-indépendant avec des lésions bilatérales (mais asymétriques) au scanner, la scintigraphie à l'iodocholestérol peut être utile.

La tomographie par émission de positon (TEP) au fluorodésoxyglucose (FDG) (TEP-FDG) a peu de place dans l'exploration des adénomes bénins à la différence des cancers de la surrénale.

➤ Anatomopathologie :

L'adénome du cortex surrénalien est en général une petite tumeur dont le diamètre maximal ne dépasse pas 5 cm et le poids 30 g. Macroscopiquement, il s'agit d'une tumeur habituellement régulière, arrondie et encapsulée. La couleur est le plus souvent jaune orangé mais certains adénomes sont pigmentés. Une tumeur de la corticosurrénale est immunopositive pour le mélan A et le facteur de transcription SF-1 qui peuvent être utiles en cas de doute sur l'origine tissulaire de la lésion. Il est parfois délicat de trancher entre la nature bénigne ou maligne d'une tumeur de la corticosurrénale. L'expertise de l'anatomopathologiste spécialisé en pathologie surrénalienne est alors importante. Le score de Weiss permet d'apprécier la probabilité de malignité. Il repose sur l'analyse de neuf critères histologiques (parmi lesquels l'existence de mitoses atypiques, le nombre de mitoses, la nécrose, etc.).

Un adénome bénin peut être affirmé lorsque aucun ou un seul de ces neuf critères peut être mis en évidence après analyse soigneuse de la tumeur par un anatomopathologiste exercé à ce score. Un score à 2 correspond dans la très grande majorité des cas à une tumeur bénigne, mais de rares exceptions à cette règle ont été rapportées. Un score à 3 doit être considéré comme suspect de malignité et un score supérieur à 4 est considéré comme diagnostic d'une tumeur maligne [9].

➤ Traitement :

La nécessité d'un traitement de l'adénome surrénalien se discute avant tout sur l'activité de sécrétion de la tumeur.

L'adénome surrénalien sécrétant responsable d'un syndrome de Cushing ACTH-indépendant impose un traitement qui n'est pas discuté. La situation est en revanche très différente pour les adénomes non sécrétants ou responsables d'un hypercortisolisme infraclinique. Ces derniers sont avant tout diagnostiqués dans l'exploration d'un incidentalome. Dans certains cas, l'attitude peut être motivée par un doute sur la nature maligne de la lésion (cf. incidentalome). Le bénéfice du traitement des adénomes responsables d'un hypercortisolisme infraclinique est discuté. Les patients chez qui ces adénomes sont mis en évidence présentent souvent des manifestations non spécifiques d'hypercorticisme : obésité, diabète, hypertension artérielle, ostéoporose, etc. Un certain nombre d'études rétrospectives suggèrent cependant une amélioration de ces facteurs de risque cardiovasculaires ou de la densité osseuse après chirurgie. À terme, seuls les résultats d'études prospectives permettront de déterminer de façon objective ce bénéfice. Pour la pratique la décision doit donc être basée sur une discussion demandant une expertise pluridisciplinaire en pesant le rapport bénéfice/risque. Un élément important mais d'appréciation délicate dans cette discussion est la part du dérèglement du cortisol dans les manifestations cliniques, qui repose en grande partie aussi sur des données de susceptibilité individuelle mal connues. L'évolution de ces adénomes non sécrétants non opérés semble très lente.

Le traitement de choix de l'adénome cortisolique sécrétant est la surrénalectomie unilatérale chirurgicale. Ce geste est habituellement pratiqué par voie coelioscopique. Cette chirurgie pratiquée par un chirurgien rodé à cette technique permet des suites opératoires plus simples et bien évidemment une cicatrice réduite. Un traitement substitutif par hydrocortisone est nécessaire en postopératoire immédiat, du fait d'un déficit corticotrope (d'origine hypothalamohypophysaire) induit par l'excès chronique de cortisol. Sa poursuite au long cours sera à réévaluer en fonction de l'évolution hormonale, certains patients pouvant garder une insuffisance surrénalienne secondaire définitive.

Les progrès de cette chirurgie et de l'anesthésie rendent maintenant rarement nécessaire une préparation médicale pour réduire le syndrome de Cushing. Cela peut cependant être nécessaire chez des patients présentant un hypercortisolisme important avec un retentissement sévère. Le mitotane (Op'DDD) peut être efficace mais présente l'inconvénient dans ce cadre d'un délai de plusieurs semaines avant d'observer son efficacité maximale. Le kétoconazole et la métopirone ont été essayés et présentent l'avantage d'une action plus rapide mais moins constante. Une surveillance hépatique est nécessaire lors de l'utilisation du kétoconazole.

Dans le cas des adénomes surrénaliens non sécrétants pour lesquels après exploration une simple surveillance est décidée, l'évolution volumétrique ou hormonale est inconstante et habituellement lente

b). Adénome de Conn

L'adénome de Conn est une tumeur bénigne de la corticosurrénale sécrétrice d'aldostérone mesurant typiquement moins de 2 cm de diamètre. Il est le plus souvent diagnostiqué dans l'exploration d'une hypertension artérielle, éventuellement associée à une hypokaliémie. Dans la démarche diagnostique il doit être différencié d'une hyperplasie bilatérale de la glomérulée ou d'une tumeur corticosurrénalienne bénigne non sécrétante (adénome bénin), plus rarement d'un corticosurréalome (qui en règle est de taille bien supérieure).

➤ **Épidémiologie :**

L'épidémiologie est mal définie et son étude est liée à celle de l'hyperaldostéronisme primaire dont l'adénome de Conn n'est qu'une étiologie. Les estimations les plus récentes proviennent du dépistage de l'hyperaldostéronisme primaire chez les sujets hypertendus. Dans cette population, la fréquence de l'hyperaldostéronisme qui était historiquement considérée autour de 1 % est maintenant rapportée par des études recourant au *screening* systématique entre 6 et 10 %. Parmi ces patients la proportion des porteurs d'un adénome de Conn est minoritaire et varie suivant les études entre 10 et 40 %. Cependant compte tenu de la fréquence de l'hypertension artérielle, cette vision actuelle de l'épidémiologie suggère une fréquence beaucoup plus grande qu'envisagée par le passé ; ce qui pose la question de la stratégie du diagnostic tant dans les méthodes d'exploration que dans la définition de la population cible.

➤ **Physiopathologie :**

L'adénome de Conn est une tumeur bénigne pour laquelle la biologie moléculaire a fait des progrès très récemment. Les techniques de séquençage à haut débit (ou analyse de l'exome permettant virtuellement d'analyser l'ensemble des zones codantes du génome) ont mis en évidence des mutations somatiques du gène *KCNJ5* dans les adénomes de Conn [10]. L'étude de grandes cohortes d'adénomes de Conn évalue la fréquence de ces mutations entre 30 et 40 % ; les adénomes mutés semblant plus gros et responsables d'une élévation plus marquée des taux d'aldostérone. *KCNJ5* code un canal potassique et les mutations observées dans les adénomes de Conn conduisent à l'activation du signal calcique. Des mutations germinales du même gène sont responsables de formes familiales d'hyperaldostéronisme sévère. Des mutations somatiques de *ATP1A1* et *ATP2B3* ont plus récemment été identifiées dans les adénomes de Conn [11]. Ces mutations sont inactivatrices et retrouvées à l'état hétérozygote. Ces deux gènes codent une adénosine triphosphatase (ATPase) de type P. *ATPA1* code la sous-unité alpha d'une ATPase Na^+/K^+ . *ATP2B3* code une calcium-ATPase membranaire.

➤ **Manifestations cliniques :**

Les manifestations cliniques sont avant tout dominées par l'hypertension artérielle. Il peut s'agir d'une hypertension artérielle résistante au traitement ce qui incite à en rechercher une étiologie. Les formes les plus nettes présentent aussi une hypokaliémie. Avec la recherche systématique de l'hyperaldostéronisme, la fréquence de l'hypokaliémie chez les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire est devenue moindre, entre 20 et 40 % des patients dans la plupart des études [12].

➤ **Démarche diagnostique d'un hyperaldostéronisme primaire :**

Le diagnostic biologique de l'hyperaldostéronisme primaire obéit à une démarche rigoureuse en deux temps qui a fait l'objet de conférences de consensus. Des examens de première intention ont pour but de dépister l'hyperaldostéronisme qui doit ensuite être confirmé avant d'en rechercher l'étiologie (adénome de Conn ou hyperplasie de la glomérulée). Les patients chez qui un hyperaldostéronisme doit être recherché sont avant tout ceux présentant une hypertension sévère ou résistante au traitement, une hypokaliémie, une hypertension et un incidentalome surrénalien, une hypertension à un âge jeune ou une histoire familiale d'hypertension compliquée chez des sujets jeunes.

Les dosages biologiques à pratiquer en première intention sont les dosages sanguins d'aldostérone et rénine. Le dépistage se fait sur la mesure du rapport aldostérone/rénine dont les normes varient suivant les laboratoires. Il est important de s'assurer d'un traitement antihypertenseur neutre, d'apport de sel suffisant et de la correction d'une éventuelle hypokaliémie [13].

Le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire peut être retenu si le rapport aldostérone/rénine est élevé à plusieurs reprises et l'aldostérone élevée avec une rénine basse. Dans le cas d'un rapport aldostérone/rénine élevé sans augmentation franche de l'aldostérone ou abaissement de la rénine, il est alors nécessaire de pratiquer un test dynamique de confirmation : charge sodée, test de freinage à la fludrocortisone ou test au captopril. Certains préconisent la pratique systématique de ces tests de freinage pour confirmation du diagnostic d'hyperaldostéronisme.

Une fois le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire établi sur les explorations hormonales, le scanner surrénalien est l'examen de choix pour en établir le diagnostic étiologique. L'adénome de Conn se présente typiquement comme un nodule unilatéral hypodense, homogène et régulier, de petite taille (<2 cm). L'absence de nodule, la présence de nodules multiples, un aspect d'hyperplasie des surrénales ou un nodule de grande taille doivent faire questionner le diagnostic d'adénome de Conn. Un nodule supérieur à 3 cm doit faire discuter une tumeur maligne. L'IRM n'a pas de supériorité sur le scanner des surrénales pour la recherche d'un adénome de Conn.

En l'absence d'une image unique et caractéristique d'adénome de Conn, la possibilité d'une sécrétion unilatérale d'aldostérone reste possible. Il est important de la rechercher car elle est alors accessible à un traitement chirurgical. La scintigraphie au iodocholestérol est maintenant peu utilisée du fait de sa fiabilité insuffisante. Le dosage d'aldostérone lors d'un cathétérisme des veines surrénaliennes est considéré dans cette situation comme l'examen de référence [14]. Il a pour but de rechercher une latéralisation de la sécrétion d'aldostérone. Il s'agit d'un geste nécessitant une expertise importante pour d'une part arriver à cathétériser chaque veine surrénalienne pour que l'examen soit interprétable, et d'autre part en limiter les complications (estimées en dessous de 2,5 % dans les centres experts).

➤ **Traitement :**

Le traitement de l'hyperaldostéronisme primaire peut, quelle qu'en soit l'étiologie, être médical. Lorsque la sécrétion d'aldostérone est unilatérale comme dans l'adénome de Conn, la surrénalectomie unilatérale a l'avantage de pouvoir contrôler l'hyperaldostéronisme, et par conséquent améliorer, voire contrôler l'hypertension artérielle, et en général corriger une hypokaliémie. La surrénalectomie de l'adénome de Conn se fait actuellement avant tout par voie coelioscopique. En attente de la chirurgie ou lorsque celle-ci n'est pas réalisable, un traitement médical peut être réalisé pour contrôler l'hypertension et l'hypokaliémie.

I.2 Les tumeurs bilatérales

1. Hyperplasie macronodulaire des surrénales indépendante de l'ACTH

Dans cette affection, de multiples macronodules surrénaliens sont observés, entraînant une augmentation importante du volume surrénalien. Les surrénales peuvent peser plus de 50 g chacune, soit dix fois plus qu'une surrénale normale. L'atteinte est en général bilatérale, parfois asymétrique, et plus rarement unilatérale. Dans ce dernier cas, il n'est pas rare que l'atteinte controlatérale se développe avec le temps après la surrénalectomie pour une affection en apparence initialement unilatérale [15].

➤ Physiopathologie :

Des réponses anormales du cortisol à des stimulus auxquels ne répond pas la surrénale normale ont été décrites dans l'AIMAH. Ces réponses sont en général médiées par des récepteurs membranaires. Ceci a conduit à établir le concept de « l'expression illégitime » de récepteurs membranaires dans les syndromes de Cushing d'origine surrénalienne. La première démonstration de ce mécanisme de contrôle anormal de la sécrétion de cortisol a été faite pour le *gastric inhibitory polypeptide* (GIP) dans le cadre du syndrome de Cushing dépendant de l'alimentation. Dans cette situation le cortex surrénalien macronodulaire exprime le récepteur du GIP. Cette expression n'existe pas dans la surrénale humaine normale. Ce récepteur est couplé à l'adénylyl cyclase comme le récepteur de l'ACTH. Le GIP, sécrété physiologiquement en période postprandiale, entraîne alors une stimulation anormale de la sécrétion de cortisol. Chez les patients présentant un hypercortisolisme dépendant de l'alimentation typique, le cortisol à jeun est bas et s'élève en postprandial. Le même type de réponse anormale a aussi été observé pour la *luteinizing hormone* (LH) et les substances adrénérgiques, traduisant une sensibilité anormale de la corticosurrénale aux substances stimulant les récepteurs bêta-adrénérgiques et le récepteur de la LH. La recherche systématique de réponses anormales traduisant l'expression illégitime de récepteurs membranaires dans l'AIMAH démontre qu'il s'agit d'un phénomène fréquent, voire constant, dans cette étiologie particulière de syndrome de Cushing [16]. Récemment une production intrasurrénalienne d'ACTH a été démontrée dans cette affection, jouant un rôle de stimulation locale de la production de cortisol [17].

Une étiologie génétique était suspectée dans cette maladie sur la base de rares cas familiaux. La mise en évidence récente de mutations germinales du gène *ARMC5* dans plus de la moitié des patients opérés confirme cette hypothèse [18].

➤ Explorations hormonales :

Les explorations biologiques objectivent une élévation de la cortisolurie sur 24 heures qui est souvent modérée et même inconstante en l'absence de syndrome de Cushing clinique. Le rythme nycthéméral de la cortisolémie est habituellement aboli, mais peut montrer des variations importantes et non physiologiques dans le cas d'un hypercortisolisme dépendant de l'alimentation. Les taux d'ACTH sont bas et non stimulables par la CRH lorsque le syndrome de Cushing est patent. En l'absence d'autonomie franche du cortisol, l'ACTH est le plus souvent dans les valeurs basses de la normale mais reste souvent stimuable, rendant l'interprétation des explorations hormonales délicate. Cependant en général, le test de freinage minute par 1 mg de dexaméthasone est déjà pathologique.

➤ **Imagerie :**

Le scanner surrénalien visualise des masses surrénaliennes tissulaires bilatérales, comportant en règle plusieurs nodules individualisables. Un nodule nettement prédominant peut parfois donner l'impression d'une masse unique, mais en général cet aspect n'est pas bilatéral et à la différence d'un adénome unilatéral, il n'est pas visualisé de surrénale adjacente atrophique. La scintigraphie à l'iodocholestérol confirme le caractère autonome des deux surrénales avec une fixation bilatérale en présence de taux effondrés d'ACTH.

➤ **Traitement :**

Le traitement classique du syndrome de Cushing par AIMAH repose sur la surrénalectomie, actuellement réalisée le plus souvent par voie coelioscopique. Lorsque l'atteinte est asymétrique, une surrénalectomie unilatérale peut être discutée. Il est cependant possible qu'après une période transitoire d'amélioration, l'hypersécrétion induite par la surrénale restante impose un geste controlatéral. À côté de l'intérêt physiopathologique des observations des récepteurs illégitimes, des applications thérapeutiques peuvent en découler, offrant la possibilité de préparation médicale avant chirurgie et dans certains cas un contrôle durable et satisfaisant du syndrome de Cushing (au point parfois d'éviter la surrénalectomie ou d'autoriser un geste unilatéral). La sécrétion de GIP peut être inhibée par un traitement par analogue de la somatostatine. Un traitement de ce type peut ainsi permettre de contrôler l'hypercortisolisme dépendant de l'alimentation. Il survient cependant souvent un échappement secondaire. Un traitement par bêtabloquant peut réduire l'hypersécrétion de cortisol liée aux stimulations adrénergiques. Enfin un traitement par analogues de *lagonadotrophin releasing hormone* (GnRH) permettant d'inhiber la sécrétion de LH peut permettre de contrôler une hypersécrétion de cortisol induite par cette gonadotrophine.

2. Dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales

➤ **Description et intégration dans le complexe de Carney :**

Cette étiologie particulière de syndrome de Cushing ACTH-indépendant par atteinte surrénalienne bilatérale a été décrite de façon détaillée pour la première fois dans les années 1960 par C.K. Meador. La particularité de l'atteinte surrénalienne sur le plan histologique est le caractère pigmenté des nodules visibles dès l'inspection sur la pièce opératoire. Il s'agit en règle de micronodules inférieurs à 1 cm, et mesurant le plus souvent 2 à 4 mm. Ces nodules apparaissent bruns, grisés, rouge foncé ou franchement noirs. Une atrophie internodulaire est souvent visible.

Le poids des surrénales est en général normal. Des macronodules de 1 à 3 cm peuvent être plus rarement aussi observés [19].

Bien que l'atteinte surrénalienne puisse être isolée, elle survient le plus souvent dans le cadre du complexe de Carney, pathologie autosomique dominante décrite pour la première fois par Aidan Carney en 1985. Le gène du complexe de Carney, localisé en 17q22-24, a été identifié comme étant le gène codant la sous-unité régulatrice R1A de la protéine kinase A (*PRKAR1A*). Les mutations inactivatrices hétérozygotes de *PRKAR1A* sont retrouvées dans plus de deux tiers des familles. De façon intéressante, les patients présentant une PPNAD isolée sans histoire familiale de complexe de Carney ni autre manifestation du complexe peuvent aussi être porteurs d'une mutation germinale de *PRKAR1A*. D'autres gènes codant des phosphodiésterases (enzyme dégradant l'adénosine monophosphate cyclique [AMPc]) ont été identifiés comme mutés chez des patients présentant une PPNAD isolée : *PDE11A* et *PDE8B*.

➤ **Diagnostic clinique et biologique :**

Le syndrome de Cushing lié à la PPNAD survient le plus souvent chez l'enfant ou l'adulte jeune, rarement après 40 ans. Cette dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales entraîne un syndrome de Cushing dont le diagnostic est parfois difficile car l'hypercorticisme peut être fluctuant, voire intermittent initialement et ne s'accompagne pas toujours d'anomalie morphologique visible au scanner surrénalien. Les explorations biologiques montrent que l'élévation de la cortisolurie peut être très variable d'un patient à l'autre, et parfois pour un même patient en fonction du temps. Chez certains patients, une alternance d'épisodes d'hypercortisolisme avec des périodes d'eucortisolisme (« Cushing cyclique ») a été observée. Le rythme nyctéméral du cortisol sanguin est aboli et les taux d'ACTH sont bas, non stimulables par la CRH. Ces derniers restent parfois bas après une poussée d'hypercortisolisme et alors que la cortisolurie est revenue dans les valeurs normales. Une élévation paradoxale de la cortisolurie a été observée lors du test de freinage faible (2 mg/j pendant 2 j) et surtout fort (8 mg/j pendant 2 j) par la dexaméthasone. Ce test pourrait avoir un intérêt diagnostique dans certaines situations délicates [20].

➤ **Imagerie :**

Les explorations morphologiques par scanner surrénalien peuvent être normales, ou objectiver des formations micronodulaires dont le caractère pathologique est parfois difficile à affirmer. Dans certains cas un macronodule surrénalien peut être observé. La scintigraphie au iodocholestérol confirme le plus souvent une autonomie surrénalienne bilatérale avec une fixation du traceur en présence de taux effondrés d'ACTH.

➤ **Traitement :**

Le traitement du syndrome de Cushing de la PPNAD est le plus souvent chirurgical, reposant sur la surrénalectomie par voie cœlioscopique. Peu d'expériences de traitement médical ont été rapportées et les résultats à long terme sont sans doute insatisfaisants. La surrénalectomie est le plus souvent bilatérale. Dans certains cas, une surrénalectomie unilatérale a été pratiquée, mais ce geste a rarement été curateur. Cette option ne doit cependant pas être rejetée d'emblée dans la mesure où ce geste a parfois suffi chez certains patients, avec un recul de plusieurs années. Il est à noter cependant qu'après surrénalectomie unilatérale, des anomalies des tests dynamiques persistent le plus souvent, en faveur d'une autonomie de la surrénale restante même si la production de cortisol sur 24 heures reste dans des limites normales.

B. Les tumeurs malignes:

1. Corticosurréalome

➤ **Épidémiologie :**

Les tumeurs malignes de la corticosurrénale sont rares, l'incidence annuelle étant estimée entre une et deux par million. Les données épidémiologiques précises sont peu nombreuses. Aux États-Unis, l'étude Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) étudiant les décès survenus de 1975 à 1992 estime l'incidence du corticosurréalome à 1,8 cas par million par an. Le registre norvégien des cancers de 1970 à 1980 rapporte une incidence assez similaire de 1,5 cas par million par an.

Chez l'enfant, le corticosurréalome est considéré comme dix fois plus rare que chez l'adulte. Dans le sud du Brésil, l'incidence du corticosurréalome est cependant très élevée chez l'enfant, proche de celle de l'adulte. Les corticosurréalomes de l'enfant au Brésil sont liés dans pratiquement tous les cas à l'existence d'une mutation germinale du gène suppresseur de tumeur *TP53* (R337H). Cette mutation de *TP53* n'entraîne pas, à la différence des autres, de multiples cancers familiaux rentrants dans le cadre du syndrome de Li-Fraumeni. Les porteurs de la mutation R337H de *TP53* semblent en effet présenter de façon quasi exclusive des tumeurs de la corticosurrénale. De plus la pénétrance de cette mutation est incomplète, expliquant la présentation souvent sporadique de ces corticosurréalomes de l'enfant d'origine génétique au Brésil [21].

➤ **Physiopathologie :**

Les corticosurréalomes sont des tumeurs monoclonales, suggérant l'importance des anomalies moléculaires dans leur développement. Les

études de la génétique des syndromes héréditaires dans lesquels peuvent s'observer des corticosurrénales ont permis des progrès importants [22]. Parmi ces syndromes de prédisposition tumorale, trois ont été riches d'enseignement : le syndrome de Li-Fraumeni, le syndrome de Beckwith-Wiedemann et la polypose familiale colique. Le syndrome de Li-Fraumeni entraîne le développement de tumeurs malignes multiples : sein, sarcome des tissus mous, ostéosarcome, tumeur cérébrale, etc. Dans la majorité des familles atteintes du syndrome de Li-Fraumeni est observée une mutation germinale inactivatrice du gène suppresseur de tumeur *TP53*, localisé en 17p13. Dans le corticosurrénales de l'enfant, même en apparence sporadique et isolé, une mutation germinale de *TP53* peut être observée. Le syndrome de Beckwith-Wiedemann est une pathologie pédiatrique de croissance excessive entraînant typiquement une hémihypertrophie corporelle, une macroglossie, une macrosomie, une omphalocèle et des hypoglycémies néonatales. Des tumeurs peuvent s'observer dans le syndrome de Beckwith-Wiedemann : tumeur de Wilms (5 %), corticosurrénales (2 %). Ce syndrome est lié à des anomalies d'expression du gène du facteur de croissance *insuline-like growth factor* (IGF)-II, situé sur le locus 11p15 et régulé par empreinte parentale. Dans le syndrome de Beckwith-Wiedemann est observée une surexpression d'IGF-II liée à des anomalies génétiques ou épigénétiques du locus 11p15. La polypose familiale colique est liée à des anomalies du gène suppresseur de tumeur APC contrôlant la voie de signalisation de la β -caténine.

La surexpression d'IGF-II est retrouvée dans la vaste majorité des corticosurrénales sporadiques. Les mutations somatiques de *TP53* sont présentes dans un tiers des corticosurrénales sporadiques de l'adulte. De façon intéressante les pertes alléliques sur le locus 17p13 (où est localisé le gène *TP53*) sont observées dans la quasi-totalité des tumeurs malignes de la corticosurrénale. Enfin une accumulation de la β -caténine peut être observée dans les corticosurrénales de même que des mutations somatiques activatrices de cet oncogène.

➤ **Manifestations cliniques [23,24] :**

Les trois grandes circonstances de découverte du corticosurrénales sont :

- les signes d'hypersécrétion hormonale.
- les manifestations en rapport avec le développement tumoral.
- fortuite (incidentalome de la loge surrénalienne).

Les signes d'hypersécrétion sont liés principalement aux androgènes chez la femme et au cortisol dans les deux sexes. L'hyperandrogénie se manifeste par un hirsutisme, de l'acné et des troubles des règles (spanioménorrhée ou aménorrhée). Chez l'homme, une tumeur sécrétant des estrogènes peut entraîner le développement d'une gynécomastie. L'excès de glucocorticoïdes se manifeste par un syndrome de Cushing (cf. adénome cortisolique). Lorsque la tumeur sécrète de l'aldostérone ou des précurseurs stéroïdiens à activité minéralocorticoïde, une hypertension artérielle avec hypokaliémie et œdèmes peut être observée.

Dans le recrutement d'un service d'endocrinologie, la majorité des tumeurs est révélée par ces signes endocriniens. Dans notre série de 202 patients, les signes d'hypersécrétion ont été révélateurs dans 109 cas (54 %). Les signes « tumoraux » révélateurs du corticosurréalome sont avant tout liés au développement d'une volumineuse masse de la loge surrénalienne ou à son extension locorégionale. Il s'agit avant tout de douleur, plus rarement de thrombose veineuse. L'incidentalome de la loge surrénalienne (masse de découverte fortuite sur un examen radiologique) est devenu un mode de plus en plus fréquent de découverte. Ce mode de découverte permet souvent de mettre en évidence une tumeur localisée dont le pronostic après chirurgie est bien meilleur. Même si la fréquence du corticosurréalome parmi les incidentalomes est faible (3 à 10 % des tumeurs opérées), ce diagnostic doit bien évidemment être systématiquement évoqué. Les progrès récents obtenus dans la survie des corticosurréalomes sont certainement en grande partie liés à ce mode de diagnostic plus précoce, permettant une exérèse à un stade où la probabilité d'une rémission complète est encore élevée [25].

➤ Explorations hormonales [23] :

L'exploration hormonale soigneuse est importante pour préciser les stéroïdes sécrétés par la tumeur. Plus des deux tiers des corticosurréalomes se révéleront alors hypersécrétants d'un ou plusieurs types de stéroïdes (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et stéroïdes sexuels). La mise en évidence d'une hypersécrétion permet aussi de diagnostiquer la nature corticosurrénalienne d'une tumeur de la loge surrénalienne. Le syndrome de Cushing est recherché par le dosage de la cortisolémie lors d'un test de freinage à la dexaméthasone, la cortisolurie sur 24 heures et le cortisol sanguin ou salivaire à minuit. L'origine surrénalienne du dysfonctionnement est démontrée par un taux bas d'ACTH. Un excès d'androgène est mis en évidence par le dosage sanguin de la testostérone totale et *testosterone-estradiol-binding globulin* (TeBG) (*sex hormone-binding globulin* [SHBG]) ou testostérone libre, SDHA ou DHA.

Le dosage d'estradiol recherche une tumeur estrogénosécrétante. Une sécrétion de minéralocorticoïdes est recherchée par le dosage sanguin d'aldostérone et rénine. Il peut être aussi utile de doser les précurseurs des stéroïdes (désoxycorticostérone [DOC], composé S, 17-hydroxyprogesterone [OHP]). En effet, le moins bon degré de différenciation cellulaire des tumeurs malignes de la surrenale entraîne souvent un excès de précurseur qui peut parfois être le seul stigmate biologique d'hypersécrétion.

➤ **Imagerie :**

L'imagerie joue un rôle essentiel en permettant d'apprécier la nature maligne de la tumeur surrenalienne et son bilan d'extension. L'aspect typique à la tomodensitométrie (TDM) est celui d'une lésion unilatérale, volumineuse, hétérogène, et dont la densité spontanée est supérieure à 10. Après injection de produit de contraste, la chute de signal (lavage) est inférieure à 50 %. Le diamètre maximal est rarement inférieur à 3 ou 4 cm et typiquement ces tumeurs ont un diamètre de 8 à 10 cm, voire plus (**Figure 3**). Dans ce cas la tumeur peut abaisser le rein. Il existe cependant des situations moins tranchées où le profil hormonal comme l'aspect radiologique se superpose entre un adénome bénin dit « atypique » ou un petit corticosurréalome non hypersécrétant ou sécrétant uniquement du cortisol [26].

L'examen TDM permet aussi d'apprécier l'extension locale (typiquement invasion veineuse) et régionale ainsi que les métastases à distance (foie, poumon, plus rarement os). L'IRM permet aussi la caractérisation de la tumeur et peut être précieuse pour évaluer l'extension locale et hépatique.

La scintigraphie TEP-FDG permet d'apporter des arguments dans les cas délicats pour la nature maligne d'une tumeur surrenalienne. Une hyperfixation est observée dans la grande majorité des corticosurréalomes. Certaines lésions bénignes peuvent cependant aussi capter le traceur. La quantification précise de la fixation (*standardized uptake value* [SUV]) permet de quantifier la captation du traceur et améliore la performance diagnostique de cet examen. La TEP-FDG permet aussi le bilan d'extension de la tumeur [27].

➤ **Anatomopathologie :**

Macroscopiquement il s'agit d'une tumeur habituellement irrégulière et parfois nécrotique de poids élevé (rarement inférieur à 50 g et souvent entre 500 et 1500 g). La nature corticosurrenalienne de la lésion peut être appréciée sur l'aspect histologique guidé par des études immunohistochimiques. Une tumeur du cortex est immunonégative pour la chromogranine A et positive pour mélan A et surtout le facteur de transcription SF-1.

Le score de Weiss a été développé pour établir le diagnostic de malignité des tumeurs de la corticosurrénale. Il repose sur neuf critères histologiques (parmi lesquels l'existence de mitoses atypiques, le nombre de mitoses, la nécrose, etc.) [28]. L'examen anatomopathologique avec analyse du score de Weiss classe alors la tumeur comme maligne ou suspecte de malignité lorsque ce dernier est égal ou supérieur à 3. Cependant après exérèse complète, un certain nombre de ces tumeurs limitées à la surrénale ne récidiveront heureusement pas. Dans ce cas le diagnostic de tumeur maligne pourrait toujours être rediscuté. Il existe en effet une zone d'incertitude pour le score de Weiss à 3. Pour les tumeurs dont le score est égal ou supérieur à 4, considérées comme malignes, les profils évolutifs sont aussi hétérogènes. Après exérèse complète, certaines ne récidiveront pas et parmi les patients évolutifs, il existe des profils différents. L'analyse histologique conventionnelle dispose de peu de marqueur prédictif d'évolution. Le compte de mitose et l'immunoréactivité Ki-67, P53 et β -caténine ont été proposés comme marqueurs pronostiques [29]. De même l'étude de la génétique moléculaire des tumeurs de la surrénale a permis de développer des marqueurs moléculaires pour le diagnostic de malignité et le pronostic des tumeurs de la surrénale. Grâce aux outils de la génomique en pleine évolution, des progrès certains sont en cours dans ce domaine [30].

➤ **Évolution :**

La morbidité du corticosurrénalome est liée d'une part aux sécrétions de stéroïdes (principalement celle des glucocorticoïdes pour les manifestations les plus graves) et d'autre part à l'évolution tumorale locale et à distance. La diffusion métastatique se fait avant tout au foie et au poumon, plus rarement à l'os. Dans l'ensemble le pronostic du corticosurrénalome reste pauvre avec un taux de survie à cinq ans ne dépassant pas 35 %. L'évolution est cependant très variable d'un patient à l'autre et un certain nombre de facteurs pronostiques sont bien établis. Le stade initial selon la classification de McFarlane récemment revisitée par le réseau européen European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) est un élément essentiel. Les tumeurs localisées à la surrénale (stades 1 et 2) ont un bien meilleur pronostic. Les tumeurs à extension locorégionale (stade 3) et surtout à distance (stade 4) ont un moins bon pronostic [31].

➤ **Traitement :**

La prise en charge du corticosurrénalome nécessite une expertise pluridisciplinaire, qui peut être difficile à réunir s'agissant d'une tumeur rare. Pour cette raison en France a été mis en place par l'Institut national du cancer un centre expert cancer rare de la surrénale (COMETE-Cancer) où les dossiers peuvent être discutés au niveau régional et national. En particulier les situations délicates peuvent être dans ce cadre discutées sur une web réunion

nationale bimensuelle. Un thésaurus de prise en charge est produit en Français [23].

L'exérèse chirurgicale complète est sans aucune discussion actuellement le meilleur traitement du corticosurréalome [32]. Si elle est possible dans les stades 1 et 2, elle reste difficile dans les stades 3 (extension locorégionale), justifiant alors parfois des gestes de sacrifice d'organe de voisinage. Dans le stade 4 (diffusion métastatique), la chirurgie garde sa place pour réduire le volume tumoral. Dans le stade 4 peut parfois aussi être réalisé un geste sur des métastases limitées et accessibles (en particulier hépatiques). La thermoablation ou l'embolisation de métastases hépatiques peut être proposée.

Quarante-cinq ans après son introduction, le mitotane (Op'-DDD) reste à ce jour le traitement médical de première intention [33]. Si la place du mitotane est reconnue par la plupart des équipes dans le corticosurréalome non opérable (stade 4 principalement), il n'existe pas à ce jour de consensus sur sa place dans le traitement adjuvant après exérèse chirurgicale complète. Les effets indésirables du mitotane sont avant tout les troubles digestifs et parfois des troubles neurologiques (confusion, somnolence, ataxie, etc.). Ces derniers peuvent poser des problèmes chez les patients cotraités avec des morphiniques. Par l'action adrénolytique recherchée dans le corticosurréalome, le mitotane induit aussi une insuffisance surrénalienne nécessitant une substitution dont l'adaptation posologique sur les données cliniques n'est pas toujours simple sur ce terrain. L'effet inducteur enzymatique du mitotane nécessite d'augmenter les doses du traitement substitutif d'hydrocortisone. Le mitotane augmente aussi la synthèse des protéines porteuses du cortisol (CBG) et des hormones sexuelles (SHBG), ce dont il faut tenir compte dans l'analyse des explorations biologiques. Le dosage de la mitotanémie est un indice précieux pour suivre l'adaptation du traitement. En effet, les effets indésirables sévères, en particulier neurologiques, sont en règle observés pour des taux sanguins (mitotanémie) supérieurs à 20 mg/l. Différentes études montrent que la mitotanémie efficace sur l'évolution tumorale doit être supérieure à 14 mg/l. La fourchette thérapeutique (14 à 20 mg/l) est donc étroite ce qui nécessite une surveillance régulière et une adaptation fréquente de la posologie. Le but de cette adaptation est d'atteindre le plus vite le taux supposé thérapeutique de 14 mg/l sans toxicité.

Chez les patients dont la maladie tumorale progresse après chirurgie et sous mitotane, différentes chimiothérapies cytotoxiques ont été essayées. Le cisplatine est la substance ayant le plus constamment donné des résultats. La première étude internationale randomisée (First International Randomized trial in locally advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment [FIRM-ACT]) vient d'objectiver la supériorité sur la survie d'une polychimiothérapie associant cisplatine, étoposide, doxorubicine et mitotane par rapport à la streptozotocine associée au mitotane.

II). Les tumeurs de la medullo-surrénale :

1) Phéochromocytomes :

➤ Introduction:

Tumeurs neuroendocrines rares qui se développent à partir des ϕ chromafines (issues des crêtes neurales embryonnaires) capables de synthétiser les catécholamines et de les métaboliser en métanéphrines

On distingue 2 entités :

- Phéochromocytomes proprement dits.
- Paragangliomes .

Le terme phéochromocytome est réservé aux tumeurs de la zone médullaire de la glande surrénale. Le paragangliome est extrasurrénalien : se situe entre la base du crane et le plancher du pelvis.

Ils se développent aux dépens système nerveux autonome parasympathique (La tête et du cou) ou sympathique (**Paragangliome thoracique, abdominale ou pelvien**). Il s'agit de maladies rares mais probablement sous diagnostiquées. Les phéochromocytomes représentent 4% des tumeurs surrénaliennes découvertes fortuitement [35]. Et 0.1 ou 0.2 % des patients hypertendus.

Un phéochromocytome est trouvé chez 0.05% des patients dans une série autopsique [36], ce qui suggère qu'ils puissent être responsables d'un certain nombre de décès brutaux inexplicés.

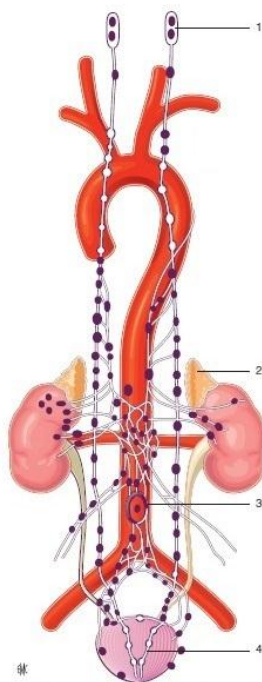


Figure 2. Localisations possibles des phéochromocytomes et des paragangliomes. 1. Paragangliomes tête et cou; 2. phéochromocytomes (glandes surrénales); 3. organe de Zuckerkandl; 4. paragangliomes

➤ **Épidémiologie et génétique :**

Le phéochromocytome est une tumeur rare. Il est cependant estimé que sa prévalence est entre 0,2 et 0,6 % dans une population de sujets hypertendus [37]. Malgré sa relative rareté, le phéochromocytome représente une part tout à fait significative des incidentalomes surrenaliens opérés, puisqu'il constitue environ 10 % de ces lésions. Les progrès de la génétique du phéochromocytome ont été nombreux sur la dernière décennie. Un nombre croissant de gènes de susceptibilité ont été identifiés et plus de dix gènes sont connus à ce jour. Certains entraînent avant tout des phéochromocytomes et/ou paragangliomes (*SDHA* , *SDHB* , *SDHC* , *SDHD* , *TEM 127* , *MAX*), d'autres prédisposent à plusieurs types de tumeurs endocrines ou non (*VHL* , *RET* , *NF1* , etc.) [38]. Ces connaissances permettent d'identifier une anomalie génétique à l'origine du phéochromocytome chez plus de 25 % des patients. L'existence d'un antécédent familial de phéochromocytome et/ou paragangliome ou un âge jeune au diagnostic sont des arguments importants pour un facteur génétique. La mise en évidence d'un facteur génétique de prédisposition ayant un impact majeur sur la prise en charge, il est important de le rechercher. La fréquence élevée d'une cause génétique justifie de proposer la recherche d'une anomalie génétique de façon systématique chez un sujet présentant un phéochromocytome. Certains gènes comme *SDHB* prédisposent plus souvent à une forme maligne. Outre l'impact sur la prise en charge du cas index, le dépistage familial des apparentés porteurs du facteur génétique a pour objectif de permettre une prise en charge précoce et donc l'amélioration du pronostic.

➤ **Physiologie et physiopathologie :**

Les catécholamines (adrénaline, noradrénaline et dopamine) sont des hormones synthétisées, stockées et secrétées par le système nerveux autonome sympathique. La noradrénaline est un neurotransmetteur du système nerveux sympathique et l'adrénaline est synthétisée par la zone médullaire de la glande surrénale, qui appartient au système sympathique. La dopamine est un neurotransmetteur du système nerveux central qui est également libéré par les neurones sympathiques périphériques[39]. Les catécholamines sont synthétisées à partir de la L-tyrosine, provenant de l'alimentation ou du métabolisme hépatique de la phénylalanine. La L-tyrosine est hydroxylée en 3-4 dihydroxyphénylalanine (DOPA), elle-même transformée en dopamine, puis en noradrénaline et, enfin, enadrénaline. Une fois synthétisées, les catécholamines sont stockées dans les granules de sécrétion intra cytoplasmiques des cellules chromaffines et dans les vésicules des terminaisons nerveuses sympathiques.

La glande surrénale produit environ 80% d'adrénaline et 20% de noradrénaline [40]. Dans la glande surrénale, les catécholamines sont libérées en réponse à la stimulation nicotinique (acétylcholine) du nerf splanchnique qui innerve la médullo-surrénale, une partie des catécholamines libérées recaptée par la cellule, alors que le reste des hormones diffuse dans la circulation et se lie à leurs récepteurs. Les catécholamines ont une demi-vie courte et sont méthoxylées dans le foie et le rein par une catéchol-o-méthyltransférase en metanéphrine et nor-metanéphrines, excrétées dans les urines ou désaminées en acide vanillymandélique [Fig 1], les catécholamines sont libérées en cas de baisse de la pression artérielle, d'hypoxie, d'hypercapnie, de froid, d'hypoglycémie, de douleur et de stress. Les récepteurs adrénergiques α et β de l'adrénaline et de la noradrénaline et les récepteurs dopaminergiques sont présents au niveau de nombreux organes et la réponse à la liaison récepteur –ligand diffère selon l'organe. L'adrénaline a un effet prédominant β_2 adrénergiques vasculaire et musculaire (vasodilatation, hypotension orthostatique) alors que les effets de la noradrénaline β_1 et α_1 adrénergiques, entraînant une vasoconstriction et une hypertension.

Les phéochromocytomes, tumeurs développées au dépens de la zone médullaire de la glande surrénale, synthétisent et secrètent surtout l'adrénaline. la noradrénaline est plutôt secrétée par les neurones périphériques en tant que neurotransmetteur. certains paragangliome fonctionnel (thoracique, abdominale ou pelvien) secrètent également des catécholamines, mais ceux localisés dans la tête et le cou sont le plus souvent non fonctionnel.

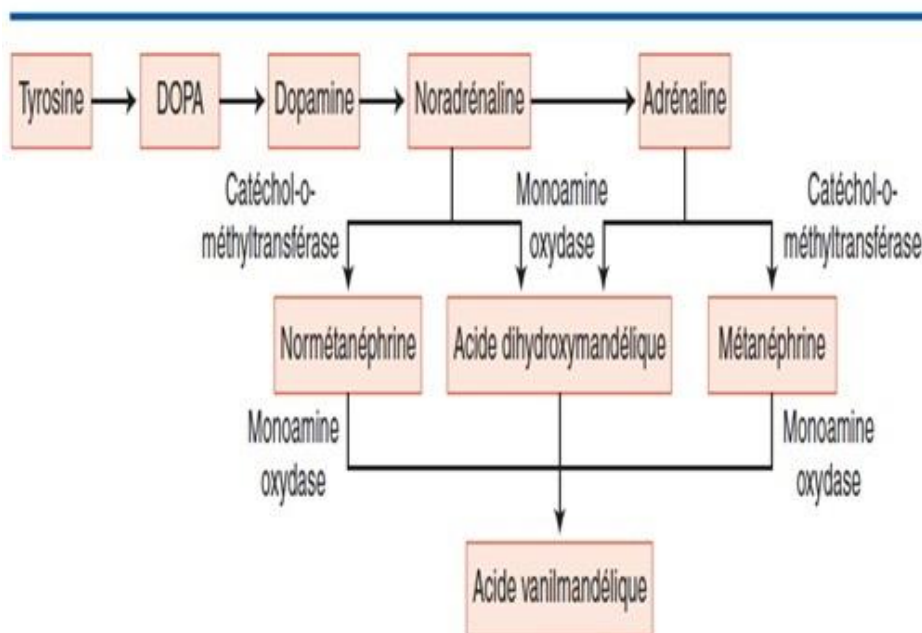


Figure 1. Métabolisme des catécholamines (d'après [40]).

➤ Manifestations cliniques :

Les manifestations cliniques du phéochromocytome se caractérisent par leur grande variabilité, en fonction de l'hormone secrétée en excès, et par leur non spécificité.

Les symptômes Peuvent être permanentes, fluctuants, voire absents. Cette symptomatologie très diverse expliquer, d'une part, la fréquence des dépistages et d'autre part, le retard, en moyenne, de trois ans de certains diagnostics.

L'excès de catécholamine entraîne une élévation de la pression artérielle et des troubles vasomoteurs. Les phéochromocytomes sont toutefois une cause rare d'hypertension artérielle: de 0.05 à 0.2 % des patients hypertendus. Il peut s'agir d'une hypertension artérielle permanente ou paroxystique, souvent associée à une hypotension orthostatique. Les crises hypertensives peuvent être sévères. La pression artérielle peut aussi être normale, voire basse, en particulier en cas de sécrétion préférentielle de dopamine. De ce fait, tout patient ayant une hypertension résistante au traitement devrait bénéficier d'un examen pour rechercher une hypertension artérielle secondaire et, en particulier, un phéochromocytome, même en l'absence de symptôme évocateur.

Aux anomalies de la pression artérielle peuvent s'associer une tachycardie ou une arythmie, des malaises avec pâleur, des pertes de connaissance, des flushes, des maux de tête, une anxiété, voire des accès de panique, des sueurs, une fatigue, une perte de poids, des nausées. L'association céphalées, palpitations et sueurs constitue la classique et spécifique triade de Ménard.

Des lésions cutanées sont rarement décrites: livido reticularis [41], livido racemosa, syndrome de Raynaud, ulcérations, lésions hypochromiques, certaines doivent orienter vers un syndrome de prédisposition génétique: tache café au lait, neurofibromes, lentigènes (neurofibromatose de type 1 (NF-1),otalgia ou lichen amyloïde (néoplasie endocrinienne multiple de type 2A (NEM-2A) neurones labiaux, palpébraux et linguaux (néoplasie endocrinienne multiple de type 2B (NEM-2B).

Les symptômes peuvent être spontanés ou déclenchés par la prise alimentaire, une miction (en cas de paragangliome vésical), un rapport sexuel (localisation vaginale), la manipulation de la tumeur (chirurgie) ou sa compression, certains produits (glucagon, tyramine, métoclopramide, antidépresseurs tricycliques, produits de contraste iodés).

Les paragangliomes de la tête et du cou, thoraciques, abdominaux ou pelviens rarement sécréteurs, donc peu souvent fonctionnels, peuvent se manifester par leur progression tumorale: masse palpable dans le cou, douleur, dysphagie, paralysie d'un nerf crânien, acouphènes. Les formes malignes de phéochromocytome ou de paragangliome peuvent se manifester par des douleurs osseuses, une compression médullaire, une anorexie, une fatigue ou une de poids.

➤ Explorations biologiques :

Le diagnostic positif de phéochromocytome est biologique. Il repose sur la mise en évidence d'une sécrétion anormalement élevée de catécholamines sous forme de leurs dérivées méthoxylés:metanéphrines et normétanéphrine. Toute suspicion clinique de phéochromocytome doit donc être confirmée, ou non, par la biologie, qu'il s'agisse d'un patient à la symptomatologie évocatrice ou d'un patient asymptomatique porteur d'une mutation identifiée dans un gène de prédisposition, dans le cadre de dépistage familial. Dans ce dernier cas, s'ils sont négatifs, les prélèvements biologiques doivent être régulièrement renouvelés et à vie.

Les dosages urinaires ou plasmatiques des metanéphrines et normetanéphrines constituent une méthode de détection plus sensible que le dosage des catécholamines. Ainsi, selon les disponibilités locales, le dosage des dérivés méthoxylés des catécholamines sera plasmatique ou urinaire [42].

Les sécrétions des catécholamines étant souvent paroxystiques, les dosages plasmatiques doivent être idéalement faits dans les suites immédiates d'un malaise caractéristique. Au contraire le dosage des dérivés méthocylés urinaires sur 24 heures prend en compte les variations des sécrétions dans le nyctémère. En cas d'insuffisance rénale, on préférera le dosage plasmatique.

Le diagnostic est probable pour une valeur au dessus de trois fois la normale [43], les faux négatifs sont constitués par les tumeurs de petite taille ou non sécrétrices, et les paragangliomes sont plus rarement sécréteurs.

Le profil hormonal peut permettre d'orienter le génotype: une sécrétion de metanéphrines et de normetanéphrines en quantité similaire oriente vers une mutation de RET (rearranged durinf transfection) ou de NF-1 alors qu'une sécrétion majoritairement de normetanéphrine est plutôt en faveur d'une mutation de VHL (Von Hippel Lindeau), de succinate déhydrogenase d'unités B ou D (SDHB ou SDHD) [44].

Le dosage de la méthoxytyramine aide au diagnostic des rares tumeurs qui secrètent de la dopamine; le dosage plasmatique est fréquemment élevé dans le phéochromocytome et les paragangliomes mutés pour SDHB ET SDHD, le dosage urinaire est élevé dans 30 à 40 % des cas lors de mutations SDHD, SDHB, NF-1, RET et rarement pour VHL [44,45].

La méthoxytyramine et la dopamine sont souvent élevées dans les phéochromocytomes malins, en même temps qu'une sécrétion prédominante de noradrénaline.

En revanche, le dosage de l'acide vanillylmandélique ne doit plus être fait car il manque de sensibilité; de même la chromogranine A ne constitue pas un marqueur sensible et spécifique et son dosage n'est donc pas indiqué pour un diagnostic.

Aux phéochromocytomes peuvent s'associer une hyperglycémie, une acidose lactique (rarement), une hyperglycémie, hypokaliémie, une hémococoncentration, et un hyperaldostéronisme secondaire [43], une insuffisance rénale aiguë peut être expliquée par un choc cardiogénique et par la vasoconstriction des artères rénales. Les catécholamines induisent un vasospasme, une agrégation plaquettaire et des thromboses.

➤ **Imagerie :**

Les examens d'imagerie ont pour objectif de préciser le siège de la tumeur (ou des tumeurs) et leur extension puis d'en suivre l'évolution.

- Imagerie morphologique :

Le scanner ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont les examens de première intention afin de localiser la tumeur [42]. L'imagerie doit d'abord explorer les glandes surrénales. En l'absence de tumeur surrénalienne, un paragangliome sera recherché dans l'organe de Zuckerkandl, dans la vessie et le médiastin postérieur, puis entre la base du crâne et le plancher du pelvis. Le phéochromocytome est habituellement une tumeur volumineuse, hétérogène, se rehaussant fortement après injection de produit de contraste sur le scanner. Pour l'European Society for Medical Oncology (ESMO), l'IRM devrait être préférée afin d'éviter tout risque de crise hypertensive lors de l'injection de produit de contraste faite avant un scanner [46]. En IRM, les phéochromocytomes présentent un hyper signal en T2, sauf dans les tumeurs de grande taille avec hémorragie ou nécrose. Ces examens ont une bonne sensibilité pour la détection des lésions tumorales, mais une médiocre spécificité ; le choix de l'examen (scanner ou IRM) dépend de l'accessibilité locale. Pour la recherche de paragangliome de la tête et du cou, l'angio-IRM doit être préféré [47].

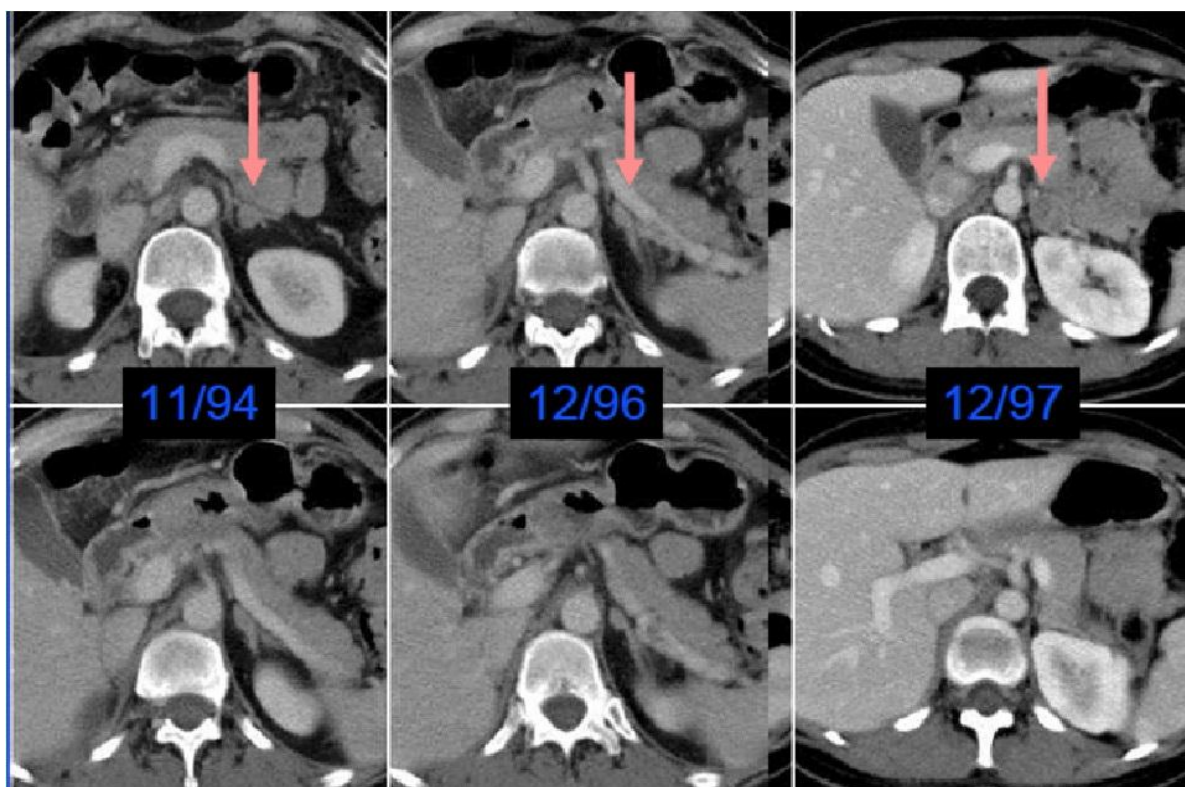


Figure 3 : Des images scanographiques montrant l'évolution d'un pheochromocytome entre 1994 a 1997

- **imagerie fonctionnelle : Scintigraphie à la (MIBG) marquée à l' 123**

La scintigraphie du corps entier à la méta-iodobenzylguanidine (MIBG) à l'iode 123 est classiquement utilisée pour distinguer un phéochromocytome ou un paragangliome d'une autre tumeur et pour rechercher des localisations extra-surréaliennes dans le cadre de maladies multiples ou malignes. Cet examen paraît pourtant moins sensible et moins spécifique que l'angio-IRM, le scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) et la scintigraphie à l'octréotide marqué (octréoscan) qui constituent les examens les plus performants pour la détection en pratique clinique des paragangliomes [47].

Dans cette large étude prospective française, la sensibilité et la spécificité de la scintigraphie à la MIBG pour la détection d'un phéochromocytome et/ou d'un paragangliome chez des sujets avec mutation de SDHX (cas index et apparentés) est de 42,7% et 69,5% contre 85,4% et 96,4% pour l'angio-IRM tête-cou-thorax, et 89,8% et 97 % pour l'octréoscan.

Dans ce travail, les lésions de la tête et du cou sont plus souvent détectées par l'angio-IRM (sensibilité de 90,4-95%) et les lésions du thorax plutôt par l'octréotide (sensibilité de 61% et même de 83% en cas de lecture faite par des experts) [47].

La tomographie par émission de positons au 18-fluoro-désoxyglucose (TEP-FDG) paraît également supérieure à la scintigraphie à la MIBG, au scanner et à l'IRM pour la détection des métastases des phéochromocytomes et des paragangliomes.

De même, en cas de mutation de SDHB, la TEP – FDG est bien plus sensible (97-100%) que la scintigraphie à la MIBG ou la TEP – F-DOPA [48].

La sensibilité de la TEP – FDOPA est évaluée quant à elle à 93% et sa spécificité à 88%, indépendamment du statut génétique des patients, sauf pour les mutations de SDHB où la TEP – FDG reste plus sensible [49], pour localiser les paragangliomes de la tête et du cou, la TEP – F-DOPA est particulièrement sensible [50].

L'imagerie TEP utilisant le gallium -68 (Ga –DOTA- TOC ou NOC) semble particulièrement prometteur, et encore plus sensible que la TEP- FDG.

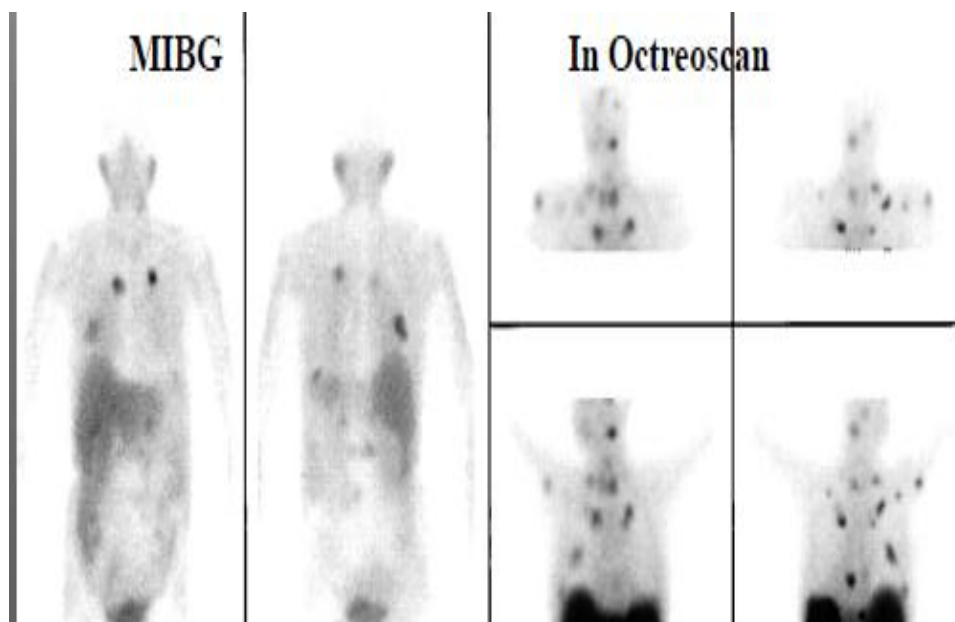


Figure4 : Scintigraphie à la (MIBG) et in octresoscan montrant des paragangliome marquée à l'I 123

➤ Anatomopathologie :

L'analyse histologique de la tumeur ne permet pas de distinguer une forme bénigne d'une forme maligne, selon la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS), la malignité de ces tumeurs est définie par la présence de métastases au niveau d'un site extraparaganglionnaire (ganglions lymphatiques, os, foie) [70].

Toutefois, une grosse lésion tumorale, une location extra-surrénalienne ou une mutation de SDHB sont des situations à haut risque de malignité [78].

Plusieurs scores ont été établis afin d'individualiser les tumeurs à risque de malignité, mais aucun ne permet d'établir avec certitude la nature des tumeurs [10]. Bien que non validé, le plus utilisé est le pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS), de thompson [71]. Un score inférieur à 4 est en faveur de la benignité, supérieur à 6, de la malignité [72].

➤ Pronostic :

L'analyse rétrospective du registre suédois des décès entre 1958 et 1997 trouve 481 malades porteurs d'un phéochromocytome, dont 179 ont été diagnostiqués lors de l'autopsie. La cause principale de décès est l'apparition d'une seconde tumeur (quatre fois plus fréquente que dans la population générale) dans un contexte possible, ici de syndrome de prédisposition génétique non identifié à cette période. Dans cette étude, il n'a pas été mis en évidence d'excès de décès d'origine cardiovasculaire chez des patients porteurs connus de phéochromocytome, par rapport à la population générale [73].

En revanche, lorsque la maladie n'est pas connue, les complications cardiovasculaires (mort subite, infarctus du myocarde, défaillance cardiaque ou accident cardiovasculaire) sont les causes les plus fréquentes de morbidité et de mortalité immédiates.

Les phéochromocytomes et paragangliomes sont le plus souvent bénignes, une fois l'exérèse chirurgicale effectuée, le pronostic est excellent, mais une surveillance est préconisée à long terme.

Les rares tumeurs malignes (15% des cas) concernent sur tout les lésions abdominales, les paragangliomes de la tête et du cou étant rarement malins. Il n'existe pas d'éléments cliniques, biologiques, anatomopathologiques ou génétiques orientant formellement vers une forme maligne. Les tumeurs malignes sont donc définies par la présence de métastases ou par leur localisation à un tissu chromaffine est habituellement absent (ganglions, foie, poumon, os) [74]. Les métastases peuvent apparaître longtemps après la découverte de la maladie : de 2 à 40 ans. Environ 10 % des phéochromocytomes sont malins et de 15 à 35 % des paragangliomes abdominaux, et plus encore en cas de mutation de SDHB.

Le taux de survie moyen a cinq ans est estimé entre 34 et 60 % (76.8 % en cas de métastases ganglionnaires et 11.8 % en cas de métastases a distance) [42,74] . Les lésions secondaires hépatiques et pulmonaires paraissent de moins bon pronostic que les lésions osseuses uniques [42].

➤ **Traitement :**

La prise en charge des patients porteurs de phéochromocytome ou de paragangliome nécessite une équipe médicochirurgicale, multidisciplinaire et experte.

Le traitement est essentiellement chirurgical, lorsque la tumeur est extirpable.

❖ **Préparation préopératoire et prise en charge préopératoire :**

Toute intervention doit être soigneusement préparée afin d'éviter une crise aiguë adrénergique secondaire à la libération massive de catécholamine lors de l'induction de l'anesthésie ou lors de manipulation de la tumeur par le chirurgien. La préparation préopératoire doit permettre de bloquer les effets et la libération des catécholamines de contrôler de façon durable la pression artérielle, de maintenir normale la volémie et de prévenir les troubles du rythme.

Classiquement, le traitement repose sur l'emploi des α bloquants puis des β Bloquants. En effet, le blocage des récepteurs α Peut démasquer une tachycardie qui est contrôlée dans un second temps par les β Bloquants. Certains auteurs proposent l'emploi de parazosine à la dose initiale de 0,25 mg, trois fois par jour, augmentée ensuite jusqu'à un dosage de 5 à 15 mg par jour. Les diurétiques ne sont pas recommandés et le régime alimentaire est normalement salé afin d'empêcher une hypo volémie. Le contrôle des troubles du rythme cardiaque repose sur les β bloquants cardiosélectifs (à débiter deux jours après le début du traitement par α bloquants) et la correction de l'hypokaliémie secondaire à l'hyperaldostéronisme induit par l'excès de catécholamine. En effet, en l'absence d' α bloquants, les β bloquants peuvent entraîner une insuffisance ventriculaire gauche en augmentant l'action vasoconstrictive de l'adrénaline par antagonisme au niveau des récepteurs β En dehors des α bloquants, les inhibiteurs calciques et inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine peuvent être utilisés. Il peut être nécessaire d'employer des doses élevées de ces traitements ou de les combiner.

Une préparation médicale de deux semaines permettrait, pour certains, d'envisager l'intervention dans les meilleures conditions : elle consiste en le maintien d'une hydratation et d'un apport de sels corrects, le contrôle de la pression artérielle, de la tachycardie ou des troubles du rythme cardiaque. Les objectifs tensionnels et de fréquence cardiaque diffèrent selon les auteurs : pression artérielle inférieure à 160 /90mmHg depuis au moins 24 heures pour certains ou à 130/80mmHg pour d'autres, pour l'hypotension orthostatique à moins de 80/45mmHg, pas d'anomalie du segment ST ou de l'onde T depuis une semaine, pas plus de cinq extrasystoles ventriculaires par minute. L'intérêt de ce traitement préopératoire est en fait très discuté.

Certaines molécules sont à proscrire en cas de phéochromocytome.

L'instabilité hémodynamique durant l'intervention, responsable de morbidité, est favorisée par la concentration plasmatique élevée de noradrénaline, par la taille de la tumeur (plus de 4 cm) par la pression artérielle (supérieure à 130/85mmHg) et par l'hypotension préopératoire ;elle doit être immédiatement contrôlée en préopératoire. En fait, la surveillance hémodynamique attentive préopératoire du patient paraît être élément le plus important et peut nécessiter, en cas d'hypotension artérielle secondaire à l'exérèse chirurgicale, la perfusion de solutés et l'emploi d'amine pressives. Dans tous les cas, le traitement doit être réévalué et ajusté régulièrement en pré-per-postopératoire et à distance. Habituellement, les troubles hémodynamiques sont résolutifs dans les heures qui suivent l'intervention. La glycémie devra être surveillée dans les 24 heures suivants pour dépister des rares cas d'hypoglycémie secondaires à un hyperinsulinisme postopératoire.

❖ **Traitement de la crise aigue adrénérgique :**

Traitement de la crise adrénérgique n'est pas consensuel. Il s'agit d'une situation grave mais rare, ce qui explique l'absence d'études prospective contrôlées randomisées. La encore, le traitement repose sur l'emploi d'.. Bloquants afin de neutraliser la décharge massive des catécholamines. Les plus anciens cas cliniques rapportent l'utilisation de phénoxybenzamine d' α bloqueur non compétitif de longue durée d'action, mais aux nombreux effets secondaires (hypotension orthostatique tachycardie, myosis congestion nasale, diarrhée, asthénie, etc.)

Actuellement, on lui préfère la parazosine, la térazosine ou la doxazosine, de durée d'action plus courte, qui permettent un ajustement plus précis de la dose en fonction de la réponse tensionnelle et empêchent la tachycardie réactionnelle due au blocage des récepteurs α_1 . L'uradipil peut être utilisé

lorsque la préparation à la chirurgie doit être courte. Là aussi, les inhibiteurs calciques (nicardipine) sont préférés par certaines équipes car ils permettent de contrôler la pression artérielle et d'inhiber le transport endothélial de la noradrénaline (calcium dépendant). Ils favorisent la relaxation des muscles lisses artériolaires, diminuent les résistances périphériques vasculaires, préviennent le vasospasme catécholaminergique et la myocardite et présentent moins d'effets secondaires. Dans un second temps, il peut être nécessaire d'associer un ...-bloquant cardiosélectif afin de contrôler la fréquence cardiaque. Certains auteurs utilisent du sulfate de magnésium en association aux antihypertenseurs. Des travaux anciens proposent l'emploi d' α -méthylparatyrosine (inhibiteur de la tyrosine hydroxylase) qui inhibe la synthèse des catécholamines et permet un bon contrôle de la pression artérielle.

La difficulté en cas de collapsus est de maintenir une pression artérielle adéquate. On fait généralement appel à l'expansion volémique, délicate en situation de défaillance myocardique. L'utilisation d'amines vasopressines est souvent inefficace, en rapport avec la désensibilisation des récepteurs par les décharges de catécholamines précédentes ou du fait d'une authentique myocardite adrénergique. Les places respectives de l'épuration extrarénale avec ultrafiltration, pour lutter contre l'inflation hydro sodée et favoriser l'élimination des catécholamines, d'une éventuelle assistance circulatoire mécanique de type circulation extracorporelle sont peu documentées, essentiellement sous forme de cas cliniques.

❖ **Traitement chirurgical :**

Le traitement initial des phéochromocytomes et des paragangliomes repose sur la chirurgie et doit être effectué par une équipe entraînée. Les phéochromocytomes sont plutôt opérés par laparoscopie, ce qui permet de diminuer la mortalité et la morbidité périopératoire ainsi que la durée d'hospitalisation et les coûts. Le risque majeur est la rupture de la tumeur et l'inoculation péritonéale peropératoire. Le taux de conversion est de 5 % [83]. Une

laparotomie peut toutefois être indiquée en cas de tumeurs multiples ou très grosses, bien que la voie coelioscopique reste possible pour des lésions de 9 cm ou plus lorsqu'elle est effectuée par des équipes entraînées [42, 84].

En cas de forme héréditaire, il peut être discuté une surrénalectomie partielle afin d'éviter les conséquences d'un traitement substitutif à vie d'une insuffisance surrénalienne. Cette attitude expose toutefois à un risque important de récurrence [85]. La chirurgie des paragangliomes de la tête et du cou peut s'accompagner de lésions nerveuses ou vasculaires. Elle doit être réalisée par une équipe entraînée avec l'aide d'un chirurgien vasculaire.

En cas de forme sécrétoire, le contrôle des dérivés méthoxylés est effectué environ 14 jours après l'intervention chirurgicale, mais des valeurs normales n'excluent pas la persistance d'une maladie microscopique. L'absence de certitude histologique, quant à la bénignité de la lésion, nécessite une surveillance au long court : 10 ans au moins en cas de forme sporadique et à vie en cas de forme héréditaire [42, 86].

❖ **Traitement des formes malignes :**

Le traitement des formes malignes repose d'abord sur la chirurgie d'exérèse la plus complète possible (tumeur primitive et métastases), qui peut permettre de longues rémissions, la diminution des taux de catécholamines circulantes, l'amélioration de la symptomatologie qui en résulte et une meilleure réponse aux autres thérapeutiques.

Les dossiers devront être discutés au cas par cas en réunions de concertations multidisciplinaires (RCP) nationales organisées par le Réseau expert national de la maladie (Fig. 4).

Les récurrences locales sont traitées chirurgicalement ou par radio-fréquence, embolisation ou chimioembolisation [46].

Dans les formes diffuses, évolutives, lorsqu'on ne peut réséquer les lésions, à condition d'une bonne fixation à la scintigraphie à la MIBG et en l'absence d'anomalie hématologique importante, la thérapie à l'¹³¹I-MIBG peut être une alternative thérapeutique. La MIBG présente des similitudes structurales avec la noradrénaline et est reconnue par son transporteur transmembranaire, ce qui lui permet de pénétrer dans la cellule. Après avoir interrompu les traitements interférents avec la captation de la MIBG (labetalol, antidépresseurs tricycliques, réserpine, sympathomimétiques, cocaïne) et après avoir saturé la thyroïde par du iodure de potassium ou une solution de lugol, l'activité administrée par traitement varie de 96 à 700 mCi d'¹³¹I-MIBG (dose cumulative de 96 à 2200 mCi, voire jusqu'à 3000 mCi [64]) [87].

La réponse au traitement est évaluée après une période de 3 à 6 mois. Les études publiées, qui reposent sur un petit nombre de patients, sont hétérogènes et rétrospectives. Une étude rétrospective sur 19 malades (en moyenne 200 mCi par traitement, dose cumulative moyenne de 600 mCi), rapporte une réponse tumorale objective dans 47 % des cas (huit sur 17 malades), une réponse biologique dans 67 % des cas et une amélioration des symptômes dans 89 % des cas ; en revanche, il n'y a pas de différence significative sur la survie, et le taux de complication hématologique est des 26 % [88].

Une étude de phase II (en moyenne 818 mCi par traitement) portant sur 30 malades, trouve 57 % de réponses tumorales (8 % de réponses complètes, 14 % de réponses partielles et 35 % de réponses mineures) [89]. Les meilleures réponses sont observées en cas de métastases des tissus mous. Ce traitement est habituellement bien toléré ; les effets secondaires principaux concernent des atteintes des lignées sanguines (leucopénie transitoire, thrombopénie pour les doses faibles – selon la dose prévue, il peut être nécessaire de prévoir une greffe de moelle), mais ils peuvent être de grade 3 ou 4 [74], des seconds cancers (myélodysplasie, leucémie), des pneumopathies, des poussées hypertensives, un hypogonadisme ou une dysthyroïdie [87, 89].

D'autres traitements radiométaboliques ont été utilisés : l'yttrium-90-DOTATOC (90 Y-DOTA-TOC) [90] et le lutétium-177-DOTA-TATE (177 Lu-DOTA-TATE), qui se fixent sur les récepteurs à la somatostatine souvent exprimés par les phéochromocytomes et les paragangliomes [91].

Ces traitements sont proposés pour des lésions fixant l'Octréoscan® ou le 68 Ga DOTATOC afin d'être efficaces. L'expérience avec ces produits est limitée ; des études sont donc nécessaires afin d'évaluer leur efficacité et leur toxicité. Si les traitements radiométaboliques ne peuvent pas être employés en cas de maladie diffuse, une chimiothérapie peut être tentée. L'association fréquemment utilisée comporte cyclophosphamide, vincristine et dacarbazine (CVD) et peut permettre de limiter la progression tumorale chez 50 % des patients et la sécrétion catécholaminergique dans 70 % des cas [92].

La radiothérapie externe peut être aussi discutée au cas par cas, en cas de lésions inopérables et à visée antalgique [74]. L'irradiation par cyber- ou gamma knife est proposée sur les petites tumeurs.

Des études sont en cours pour l'évaluation de thérapie ciblée. Le sunitinib (Sutent®) est un inhibiteur des récepteurs tyrosine-kinase anti-angiogénique et antitumoral qui pourrait avoir un intérêt dans le traitement des maladies métastatiques [93]. Des cas cliniques rapportent l'emploi de témozolomide [94]. L'évérolimus ne paraît pas efficace seul [95]. In vivo et chez l'animal, les inhibiteurs de la protéine de choc thermique 90 (HSP-90) inhibent la prolifération des phéochromocytomes [96]. Dans l'avenir, les approches thérapeutiques pourraient être adaptées au type de mutation trouvée afin d'agir directement sur la voie de signalisation responsable de la prolifération tumorale [97].

Les symptômes secondaires à la sécrétion des catécholamines peuvent être contrôlés par la métyrosine (Demser®). La métyrosine permet de limiter la biosynthèse des catécholamines par inhibition compétitive de la tyrosine hydroxylase. Elle facilite le contrôle de la pression artérielle et lutte contre la constipation sévère due à l'inhibition du transit intestinal. Elle est aussi employée lors de la préparation préopératoire, en association aux α bloquants [98]. Ce traitement, dont les effets secondaires sont notables, n'est employé que par certaines équipes [76]. Il est disponible en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative.

III). Conduite à tenir devant un incidentalome de la loge surrénalienne :

L'incidentalome surrénalien désigne une masse de la loge surrénalienne de découverte fortuite, c'est-à-dire à l'occasion d'un examen d'imagerie pratiqué pour explorer une autre pathologie. La fréquence de ces masses de plus de 1 cm varie de 1 à 8,7 % sur des séries nécropsiques. Dans les séries radiologiques, la prévalence est entre 0,3 et 4,4 %, et augmente avec l'âge pour atteindre 7 % à partir de 60 ans. Les étiologies sont multiples. Parmi ces lésions, certaines doivent être opérées (tumeurs malignes primitives de la surrénale ou tumeurs sécrétantes), d'autres traitées médicalement (lymphome) et la plupart simplement surveillées (adénome bénin non sécrétant). Ceci souligne l'importance d'une démarche diagnostique rigoureuse pour définir la prise en charge d'un incidentalome. Cette démarche est basée sur l'analyse rigoureuse de l'imagerie et des explorations biologiques. Plusieurs conférences de consensus [99,100], dont celle de la Société française d'endocrinologie, ont défini cette exploration diagnostique et la prise en charge [2].

L'exploration radiologique est par définition l'étape initiale. Elle est essentielle et doit s'attacher à donner un certain nombre d'informations pour préciser la nature de la lésion et son risque de malignité. Cela impose parfois de refaire une imagerie spécifiquement surrénalienne suivant un protocole rigoureux pour obtenir des éléments précis et fiables. La TDM ou l'IRM sont les examens de référence dans ce but. Certaines lésions (kystes purs, myéolipomes, hématome) présentent des caractéristiques d'imagerie permettant un diagnostic de nature suffisant pour déterminer la conduite à tenir. En dehors de ces situations particulières, la démarche consiste dans un premier temps à définir si la lésion peut être classée de façon formelle dans les adénomes bénins (cas de figure le plus fréquent) ou non (laissant alors la possibilité d'une tumeur maligne). La TDM avec mesure de densité spontanée peut apporter des arguments fiables. Une densité spontanée inférieure à 10 UH est très spécifique d'un adénome bénin. Un lavage après injection du produit de contraste avec une chute de signal de plus de 50 % est aussi un élément très spécifique pour un adénome bénin. L'étude à l'IRM du déplacement chimique permet aussi de préciser la teneur en graisse et ainsi d'avoir des arguments pour le diagnostic d'adénome bénin. En pratique, un examen TDM bien conduit peut suffire pour l'exploration radiologique d'un incidentalome s'il le classe dans les adénomes bénins. Dans le cas contraire, les explorations peuvent être poursuivies par une IRM et éventuellement une TEP-FDG-scan. En cas de suspicion de lésion corticosurrénalienne responsable d'une hypersécrétion infraclinique du cortisol, une scintigraphie à l'iodocholestérol peut être utile. De même dans l'hypothèse d'un phéochromocytome (avant tout sur la base des explorations hormonales), une scintigraphie à la MIBG ou éventuellement un examen TEP-DOPA ou TEP-FDG est indiqué.

Les tumeurs des surrénales mises en évidence dans l'exploration d'un incidentalome de la loge surrénalienne peuvent entraîner une hypersécrétion de stéroïde ou catécholamine. Il est important d'identifier les lésions responsables d'une hypersécrétion pouvant justifier une intervention thérapeutique. La mise en évidence d'une anomalie hormonale est aussi une étape importante de l'exploration initiale pour le diagnostic de nature d'un incidentalome. Les tumeurs sécrétantes peuvent être diagnostiquées après exploration chez des patients dont la symptomatologie clinique est modeste ou non spécifique, justifiant une recherche biologique systématique minimale quelles que soient les données cliniques.

Les lésions bilatérales (en particulier infiltratives ou tumorales secondaires) peuvent entraîner une insuffisance surrénalienne, qu'il convient aussi de rechercher par des explorations biologiques systématiques. Les explorations biologiques seront donc plus complètes dans le cadre des lésions bilatérales pour explorer cette possibilité.

L'étape de lecture initiale de l'imagerie et les données cliniques peuvent évidemment orienter les explorations biologiques. Un certain nombre d'entre elles seront cependant systématiquement recommandées et sont principalement présentées ici.

Il est recommandé de rechercher systématiquement une hypersécrétion de catécholamine et de cortisol, de rechercher une hypokaliémie et une hyperglycémie. La recherche systématique d'un phéochromocytome se justifie par la fréquence de cette tumeur sur les incidentalomes opérés (10 %) et le risque potentiel représenté par une hypersécrétion de catécholamine. Le dépistage du phéochromocytome peut se faire sur les dérivés méthoxylés, sur les urines de 24 heures avec mesure simultanée de la créatininurie ou sur leur dosage plasmatique (actuellement moins disponible cependant). Les dosages urinaires ont une très bonne sensibilité et une spécificité acceptable, et ont été le plus souvent utilisés dans les séries d'incidentalomes publiées. Le dosage de chromogranine A, par son manque de sensibilité et spécificité, n'est pas recommandé à titre systématique dans l'incidentalome.

La recherche d'une hypersécrétion de cortisol doit permettre de dépister les tumeurs de la corticosurrénale responsables d'un syndrome de Cushing. Il s'agit le plus souvent d'adénomes bénins et plus rarement de corticosurrénalomes. Une part importante des incidentalomes est représentée par les adénomes bénins responsables d'une hypersécrétion plus modeste de cortisol, dite « infraclinique ». Bien que les conséquences de cette sécrétion cortisolique soient insuffisamment précisées, il peut être admis que leur dépistage ne doit pas être négligé. Les explorations biologiques utilisées pour le diagnostic du syndrome de Cushing clinique (cortisolurie, cortisol à minuit) ont une bonne spécificité mais sont peu sensibles pour le dépistage de l'adénome surrénalien responsable d'une hypersécrétion « infraclinique » de cortisol. Le test dynamique de freinage minute (ou rapide) à la dexaméthasone

(1 mg) est plus sensible, à condition toutefois de fixer un seuil d'interprétation assez bas. Il est donc recommandé de dépister une hypersécrétion de cortisol par un test de freinage rapide par 1 mg de dexaméthasone, avec un seuil d'interprétation de la cortisolémie à 18 ng/ml (50 nmol/l). Il est important de rappeler qu'il s'agit d'un seuil très sensible (≥ 98 %) mais peu spécifique (≤ 80 %). Pour cette raison un patient présentant une cortisolémie supérieure à ce seuil lors du test de freinage 1 mg à la dexaméthasone devra être exploré plus complètement en deuxième intention, avec au minimum une mesure de la cortisolurie, du cortisol sanguin ou salivaire à minuit, et de l'ACTH.

La recherche d'une hypersécrétion d'aldostérone sera proposée chez les patients présentant une hypertension et/ou une hypokaliémie. Il est alors suggéré d'effectuer en première intention un dosage sanguin d'aldostérone et rénine (ou activité rénine), en vérifiant les traitements médicamenteux pouvant interférer avec l'activité du système rénine-angiotensine. Le dosage des androgènes (testostérone, DHA ou SDHA) ou précurseurs (17-hydroxyprogestérone, composé S, DOC) n'est pas systématique, mais peut être réalisé en fonction des données radiologiques ou cliniques, ou en préopératoire devant une suspicion de tumeur corticosurrénalienne, en particulier maligne.

Dans l'incidentalome bilatéral, les explorations précédentes sont complétées par la réalisation d'un test de stimulation au Synacthène® ordinaire (250 µg) sur la cortisolémie et la 17-hydroxyprogestérone, ainsi qu'un dosage sanguin d'ACTH. Ces explorations ont pour but de rechercher une insuffisance surrénalienne justifiant un traitement substitutif et orientant le diagnostic étiologique. Le dosage de 17-hydroxyprogestérone a pour objectif de rechercher un déficit enzymatique en 21-hydroxylase. Le dosage d'ACTH a pour objectif d'affirmer l'origine primaire du déficit surrénalien éventuel. À l'inverse, dans les situations de lésions corticosurrénales bénignes bilatérales de type hyperplasie macronodulaire, plus souvent mises en évidence que par le passé par l'imagerie actuellement et pouvant être responsables d'une hypersécrétion parfois modeste de cortisol, le dosage d'ACTH couplé à l'exploration du cortisol peut permettre d'affiner l'appréciation du degré d'autonomie surrénalienne.

La majorité des lésions peut être rapportée à un adénome bénin de la corticosurrénale sous réserve d'un examen d'imagerie (TDM et/ou IRM) fait de façon rigoureuse. Si la biologie hormonale n'objective pas d'excès de cortisol, il est alors possible de proposer une simple surveillance avec un contrôle morphologique à six mois et une surveillance clinique et hormonale. Lorsque les explorations d'imagerie sont non concluantes et/ou qu'un doute existe sur une lésion maligne, l'exérèse chirurgicale est pratiquée, en particulier pour ne pas méconnaître une tumeur maligne de la corticosurrénale. Dans le cas d'une hypersécrétion de stéroïdes ou catécholamine, l'exérèse chirurgicale est aussi la règle.

IV). Les différentes techniques chirurgicales des surrenalectomies :

De nombreuses voies d'abord ont été développées, du fait de la situation anatomique des surrénales profondément situées dans l'espace rétro-péritonéal, les volumes différents des lésions à extirper, des différentes répercussions organiques liées aux éventuelles sécrétions hormonales et des progrès technologiques récents(101).

1-1: SURRENALECTOMIE PAR LAPAROTOMIE :

1-1-1 : La voie abdominale antérieure transpéritonéale :

Ce fût la première utilisée par THORNTON en 1889. L'opéré est placé en décubitus dorsal sans billot. En cas de surrenalectomie unilatérale, un léger décubitus latéral du côté opposé à la lésion peut être créé pour faciliter la bascule du contenu abdominal. En ce qui concerne les surrenalectomies bilatérales, le décubitus dorsal est strict, et l'on peut basculer si besoin la table. Pour l'incision cutanée, trois types sont décrits :

- Une incision médiane verticale sus et sous ombilicale plus ou moins étendue vers l'appendice xyphoïde ou le pubis. Elle est rapide à créer et à réparer.
- Une incision transversale au tracé curviligne à concavité inférieure, pouvant intéresser une région sous-costale, ou les deux, ou aller de l'une à l'autre en cas de surrenalectomie bilatérale.

Elle est moins contrariée par l'obésité que l'incision verticale.

- Une incision transversale associée à une incision verticale médiane courte en direction de la xyphoïde.

Pour la surrenalectomie droite, l'accès à la loge surrénale est plus facile qu'à gauche, le foie est récliné en haut, le duodénum est repéré, puis le bloc duodéno-pancréatique est légèrement décollé vers la gauche. Le bord droit de la veine cave inférieure est isolé, puis le pôle supérieur du rein repéré. Ensuite, on isole le pédicule, puis on repère et ligature ou cautérise les différents abords vasculaires de la surrénale, au fur et à mesure de sa dissection.

La difficulté réside dans le fait que la veine surrénale moyenne principale est très courte.

Pour la surrenalectomie gauche, selon le siège en hauteur de la glande et la taille de la tumeur, trois abords différents peuvent être proposés : l'abord sous-mésocolique, l'abord sus-mésocolique après ouverture du ligament gastrocolique et de l'arrière-cavité des épiploons. Plus rarement le décollement du mésogastre postérieur(102).

- L'abord sous-mésocolique se fera après avoir récliné, vers le haut, le grand épiploon et le côlon transverse, par incision du feuillet péritonéal du mésocôlon gauche, en regard de la glande.

Cette incision devra respecter le pédicule colique supérieur gauche. Le rein étant abaissé vers le bas, la queue du pancréas, éventuellement refoulée vers le haut, on tombera alors directement sur la glande, entourée d'une importante atmosphère graisseuse.

- L'abord sus mésocolique, plus ou moins élargi selon le volume de la tumeur, comportera l'ouverture du ligament gastrocolique, en respectant l'arcade gastro-épiploïque. Encas de tumeur volumineuse, l'angle colique gauche sera libéré de la rate et abaissé vers le bas, tandis que la queue du pancréas sera prudemment libérée et mobilisée pour aborder la tumeur par sa face antérieure.

- Le décollement du mésogastre postérieur pourra donner un jour accru si nécessaire.

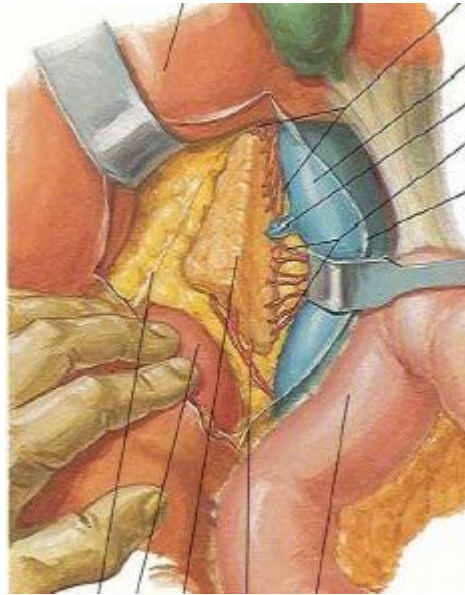
Le côlon étant récliné vers le bas, le bord externe de la rate sera libéré par la section de la réflexion du péritoine pariétal postérieur. Le pôle supérieur de la rate sera également soigneusement libéré d'éventuelles adhérences diaphragmatiques. La rate étant libre, un décollement prudent de la région rétropancréatique sera conduit dans un plan avasculaire, jusqu'à proximité de la ligne médiane. Il sera alors possible de basculer vers la droite le bloc constitué de la rate, la queue du pancréas et la grande courbure gastrique et l'on aura un large jour sur toute la région rétopéritonéale, sous diaphragme gauche et la loge surrénalienne.

La ligature des pédicules vasculaires sera effectuée par des fils ou des clips non ferromagnétiques afin de ne pas gêner d'éventuelles explorations postopératoires.

Les avantages de la voie antérieure sont de permettre un inventaire de la cavité péritonéale, le possible traitement de lésions abdominales associées, un abord premier du pédicule vasculaire utile en cas de phéochromocytome ou de lésions volumineuses et suspectes de malignité. Mais surtout, elle ouvre un large accès, permettant une dissection plus aisée, et un meilleur contrôle en cas d'incident hémorragique.

Ses inconvénients sont des décollements nécessairement importants, impliquant un retentissement sur le tube digestif et la fonction respiratoire, avec des risques accrus de plaies de viscères pleins (foie, pancréas et surtout rate), des problèmes de cicatrisation avec des risques d'éventration, d'hématomes ou d'abcès de paroi (surtout si incision cutanée transversale).

Parfois, cette voie antérieure peut être élargie par thoracophréno-laparotomie, et coeliotomie avec sternotomie, pour des tumeurs volumineuses avec extension veineuse. Cet élargissement permet en effet le contrôle des veines sus-hépatiques, et de la veine cave inférieure dans son segment sus-rénal et sa partie intrapéricardique.



**Figure 5 : Abord transpéritonéale des glandes surrénales par voie ouverte
Repères vasculaire de la surrénale droite**

1-1-2 : Voie postérolatérale ou lombotomie :

Cette voie d'abord dérive des incisions utilisées pour la néphrectomie. Le patient est placé en décubitus latéral franc (avec une inclinaison de 45 à 60°) sur le côté opposé de la lésion. Les appuis sont pubien, sacré et dorsal. Lors de l'installation, il faut veiller à ne pas comprimer le membre supérieur sur lequel le patient est couché. Le bras libre est placé en abduction à 90° (maximum) afin d'éviter toute lésion du plexus brachial.

Les membres inférieurs sont également sanglés. Un billot est placé sous la base du thorax en regard de la xyphoïde, pour élargir les espaces intercostaux contralatéraux, et pour permettre d'ouvrir l'espace séparant le rebord thoracique, de la crête iliaque. L'opérateur se place au dos du patient et son assistant lui fait face.

L'incision est latérale, transversale, longeant la dernière côte (souvent la 11ème). Son origine est le bord externe de la masse musculaire sacro-lombaire, puis elle se prolonge en avant jusqu'au bord externe du grand droit. Après l'incision de la peau, le grand oblique est sectionné dans l'axe de la côte. La côte est libérée et ruginée en arrière. Elle est ensuite réséquée avec précaution pour éviter une lésion pleurale, ou une lésion du pédicule vasculonerveux intercostal. Ce dernier est alors refoulé vers le bas, alors que le cul de sac pleural l'est vers le haut. Le péritoine est ensuite décollé et refoulé en dedans.

Il faut noter qu'il existe plusieurs variantes avec par exemple passage entre la 11ème et la 12ème côte, sans résection de côte ou avec résection de la seule 12ème côte.

Les avantages de cette voie sont un retentissement moindre sur le tube digestif, sur les organes de voisinage (foie, rate, pancréas et colon), ainsi que sur la fonction respiratoire, tout en permettant l'exérèse de lésions relativement volumineuses (10 à 12 cm).

Ses inconvénients sont dominés par l'impossibilité de contrôler en premier les pédicules vasculaires puisque la dissection se fait de dehors en dedans, ce qui est pourtant essentiel pour les tumeurs hormono-sécrétantes ou invasives. Il existe par ailleurs un risque accru de brèche pleurale, et de douleurs pariétales postopératoires.

Cette voie interdit également l'exérèse simultanée des deux surrénales.

1-1-3 : La voie postérieure :

Elle fut proposée par YOUNG dès 1936, c'est la voie qui offre l'accès le plus direct à la glande surrénale. Le patient est placé en décubitus dorsal, pour son anesthésie avec intubation endo-trachéale, mise en place des cathéters de monitoring et d'une sonde urinaire. Il est alors retourné avec précaution pour être placé en décubitus ventral sur une table d'opération permettant des angulations de son plateau. On imprime alors une flexion des hanches et on supprime la lordose lombaire physiologique, ce qui permet d'ouvrir l'espace entre la 12^{ème} côte et la crête iliaque. Pour éviter toute compression cave trop importante, un coussin enfoncé en son centre ou deux boudins sont situés latéralement sous l'abdomen, permettant un appui préférentiel sur les épaules et la partie haute du thorax d'une part et sur le bassin d'autre part (voir figure 6). L'opérateur se place du côté de la lésion, alors que son assistant lui fait face.

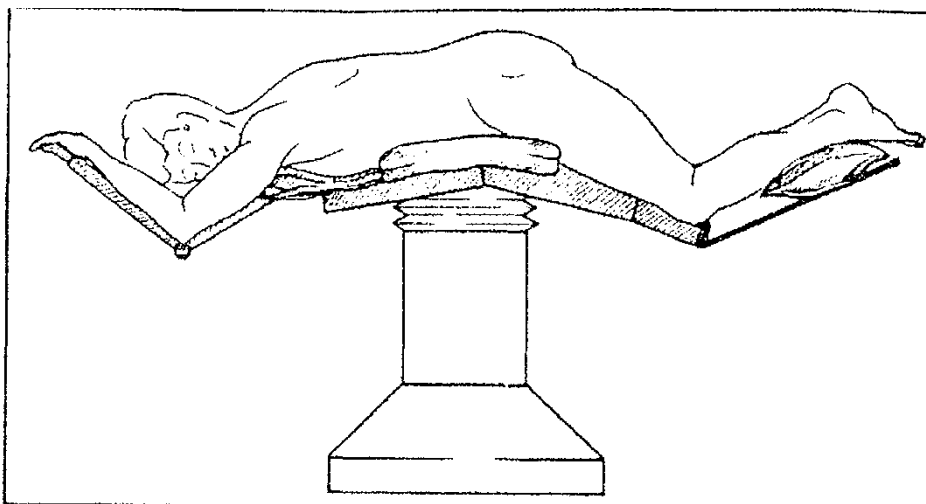
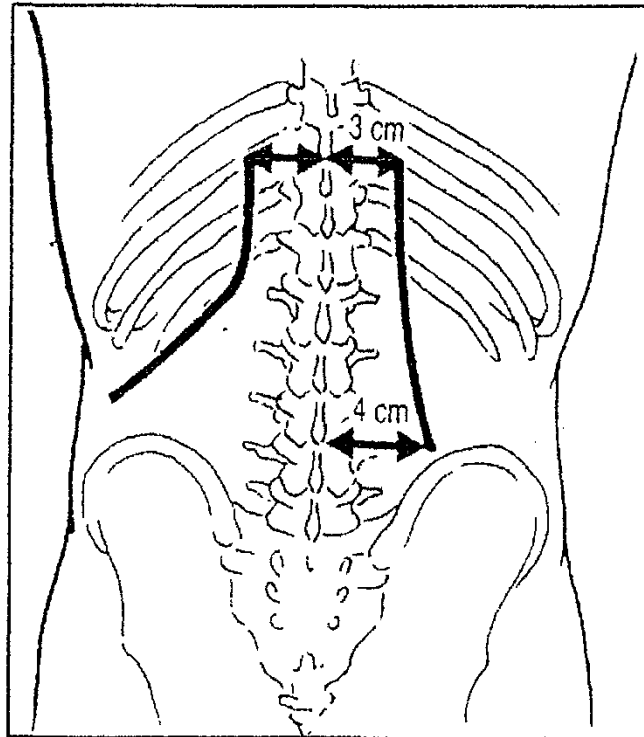


Figure 6 : Abord postérieur des glandes surrénales par voie ouverte postérieure Position du patient



**Figure 6 : Abord postérieur des glandes surrénales par voie ouverte postérieure
Les différentes incisions cutanées.**

Après l'incision cutanée, on sectionne l'aponévrose et le grand dorsal, puis on détache la masse musculaire sacro-lombaire que l'on récline médialement. La 12^{ème} côte est ruginée puis réséquée en prenant soin de ne pas blesser le pédicule vasculo-nerveux intercostal. En cas de 12^{ème} côte brève, c'est la 11^{ème} côte qui est réséquée, permettant une meilleure exposition de la glande surrénale. Pour certains, de moins en moins nombreux, la côte est laissée en place, elle est simplement refoulée vers le haut. La plèvre d'aspect nacré est ensuite repérée, décollée, puis refoulée délicatement vers le haut. On accède alors à l'espace rétropéritonéal, on incise et on ouvre le fascia péri-rénal de GEROTA, exposant le rein et sa graisse péri-rénale. On récline le rein vers le bas pour identifier la glande surrénale.

Du côté gauche, la liaison entre le pôle supérieur du rein et la face inférieure de la glande surrénale est respectée. Une traction douce peut cependant être réalisée sur le rein pour améliorer l'exposition. Le ligament vasculaire apical est identifié et réséqué après mise en place de clips. Ceci permet de libérer la glande surrénale de façon plus importante. On dissèque ensuite les bords latéraux, puis la glande est rétractée médialement pour exposer sa face antérieure. L'opérateur doit prendre des précautions pour ne pas léser le pancréas, qui est très proche. On repère alors la veine surrénale gauche principale, descendant médialement et antérieurement au pôle supérieur du rein pour rejoindre la veine rénale gauche. Elle est ligaturée puis sectionnée. Le moignon supérieur peut être utilisé comme un instrument de traction de la glande. L'artère surrénale inférieure est ligaturée dans son trajet remontant vers la partie proximale de l'artère rénale.

La surrénalectomie est complétée par la ligature et la section des artères surrénaliennes médianes dans leur trajet en dedans et vers l'aorte.

Il faut noter que l'abord premier du pédicule rénal est possible pour ligaturer et sectionner la veine surrénale principale avant de mobiliser la glande.

Du côté droit, le rein est situé plus bas, et l'on doit refouler avec précaution, le foie vers le haut, pour faciliter l'exposition de la glande surrénale. Parfois, l'apex de la glande est adhérent au foie, et doit être disséquée avec beaucoup de soin pour libérer la glande.

La dissection se poursuit au niveau céphalique avec la section du ligament apical après mise en place de clips, puis au niveau des faces latérale et inférieure, pour finalement exposer la face antérieure médialement au niveau de la veine cave inférieure. Une mobilisation douce de la glande latéralement permet d'identifier la veine surrénale droite. Puis une ligature est réalisée avant sa section (son trajet est beaucoup plus court qu'à gauche). Les pédicules artériels restants sont sectionnés entre des clips, ce qui permet de compléter la surrénalectomie.

Ensuite, quel que soit le côté, on vérifie l'hémostase par irrigation au sérum physiologique de la loge surrénalienne. Le drainage aspiratif est facultatif. On supprime la flexion des hanches pour établir la lordose lombaire physiologique avant la fermeture. Elle débute par le rapprochement des feuillets fibreux de la loge rénale, puis par la suture du seul plan musculaire possible qui est celui du grand dorsal et du fascia sacro-lombaire, tout en prenant grand soin de ne pas léser le pédicule vasculo-nerveux intercostal (source de douleur postopératoire ou hémorragie).

Le geste se termine par la fermeture de la peau et de la sous peau habituellement par un surjet prenant largement les tissus et modérément serré.

Une radiographie pulmonaire sera réalisée plusieurs heures après la fermeture pour s'assurer de l'absence de pneumothorax.

Les avantages de cette voie postérieure sont d'un abord direct, assez facile de la glande surrénale, permettant une intervention chirurgicale relativement courte. Elle permet une exposition suffisante après résection de la 12^{ème} côte. Elle est réalisable quel que soit le morphotype du patient, et est peu délabrant. Les suites opératoires sont plus simples que celles des autres voies par laparotomie. Elle permet également un contrôle aisé des pédicules vasculaires, et la réalisation dans le même temps opératoire d'une surrénalectomie bilatérale.

Ses inconvénients : c'est tout d'abord l'installation longue et délicate du malade, la position relativement inconfortable pour les anesthésistes, l'étroitesse de l'ouverture pariétale pouvant contrarier le contrôle d'une hémorragie, et limitant l'exérèse à des lésions dont le diamètre est inférieur à 10 cm.

C'est aussi une plus grande fréquence de douleur pariétale postopératoire et ce même si l'on a préventivement réalisé une injection de lidocaïne. Les plaies pleurales sont relativement fréquentes, et ne nécessitent souvent qu'une simple fermeture sans drainage après insufflation pulmonaire par l'anesthésiste.

1-2: SURRENALECTOMIE LAPAROSCOPIQUE

1-2-1 : Généralités

A l'instar de la chirurgie classique, l'accès laparoscopique à la surrénale peut se faire par deux voies. La voie transpéritonéale fut la première réalisée par GAGNER en 1992, et reste la plus couramment utilisée. La voie rétropéritonéale a été développée par GAUR.

La chirurgie laparoscopique nécessite comme la chirurgie classique une préparation devant certaines tumeurs surrénaliennes, comme par exemple la correction d'un déficit potassique, et le contrôle d'une H.T.A. par la SPIRONOLACTONE devant un adénome de CONN.

Mais elle nécessite également une préparation préopératoire spécifique, essentielle pour fournir une exposition suffisante à l'opérateur au décours de l'intervention. Cette préparation consiste en l'administration d'un régime pauvre en fibres les jours précédant l'opération, la pause d'une sonde nasogastrique et d'un cathéter de FOLEY lors de l'anesthésie pour permettre une décompression respectivement gastrique et vésicale.

1-2-2 : La laparoscopie transpéritonéale

Le positionnement du malade :

- Pour une surrénalectomie droite : le patient est placé en décubitus latéral gauche strict, le chirurgien et son assistant se place face au patient, du côté de l'abdomen (parfois l'assistant se place du côté opposé). Pour faciliter l'acte opératoire, la table d'opération est fléchie au niveau de la taille, un billot est positionné sur le côté gauche du patient, afin de réaliser une hyper-extension, ce qui permet d'élargir l'espace entre la dernière côte et la crête iliaque droite. Pour éviter une élongation du nerf crural, les jambes sont fléchies. Le bras droit est étendu et le patient est sécurisé sur la table par des sangles. Une attention particulière est retenue pour prévenir d'éventuelles complications de compression nerveuse au niveau des points d'appui telles la zone axillaire ou les hanches.

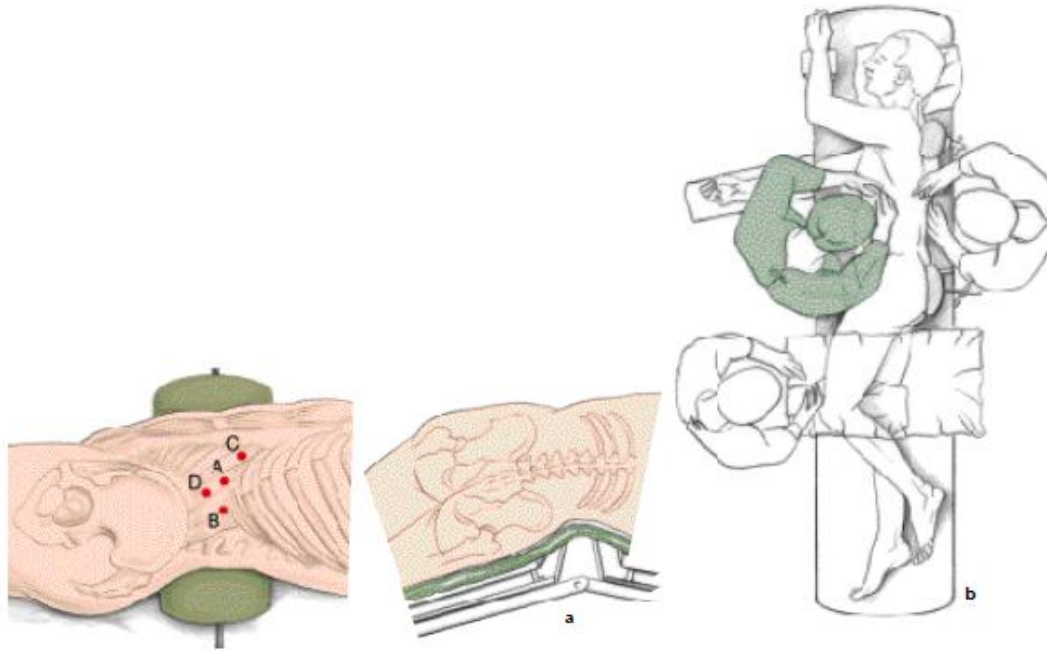


Figure 7 : Position du patient et position des trocarts lors d'une surrénalectomie gauche par voie trans-péritonéale

- Pour la surrénalectomie gauche : le patient est positionné en décubitus latéral droit strict, la suite du positionnement est similaire au côté droit, avec les mêmes précautions (Figure 7).

➤ **Matériel utilisé :**

L'instrumentation nécessaire à la réalisation d'une surrénalectomie laparoscopie comprend le matériel "standard" permettant la réalisation de tout geste opératoire par laparoscopie : caméra, une source de lumière froide, deux moniteurs et un insufflateur. Les systèmes d'optique disponibles sont à 0° et à 30° d'angulations. Une aiguille de Veress est parfois utilisée par certains auteurs mais nous recommandons systématiquement l'ouverture directe par "open coelioscopie", cela réduisant le risque de plaie viscérale et facilitant l'extraction de la surrénale par cette orifice. Habituellement quatre trocarts sont utilisés.

Les instruments comportent : deux pinces atraumatiques fenêtrées, un crochet, desciseaux sur lesquels sont branchés un bistouri électrique, permettant une coagulation monopolaire, un système de lavage aspiration et un sac d'extraction. Des clips sont utilisés pour l'hémostase, si possible non ferrique pour ne pas gêner les éventuels examens complémentaires postopératoires (I.R.M.).

De façon plus spécifique, il faut éviter de saisir la glande sous peine de la fractionnée avec un risque hémorragique et de dissémination du tissu tumoral, raison pour laquelle la technique utilisée est celle "des baguettes chinoises".

➤ Les modalités opératoires :

- à droite, le chirurgien réalise un pneumopéritoine en open coelioscopie, avec un point d'accès à la cavité péritonéale située à 2 travers de doigt en dehors de la ligne médioclaviculaire et au-dessous du rebord costal. La position est contrôlée puis l'abdomen insufflé avec du gaz carbonique (CO₂) à une pression de 12 à 14 mm de Hg (millimètre de mercure).

Ensuite un premier trocart est introduit, mesurant 10 à 11 mm, sur ce site, il servira à l'optique, et sera à vision directe. Puis l'opérateur met en place sous contrôle laparoscopique 3 autres trocarts le plus souvent 2 de 10 ou 11 mm, et 1 de 5 mm, répartis en ligne sous le rebord costal. Un premier trocart est placé dans la fosse iliaque droite pour laisser le passage à une pince de préhension, un second est introduit dans la région para-xyphoïdienne droite afin de mettre en place un rétracteur du foie, et un troisième est placé entre l'optique et le trocart de la région xyphoïdienne pour permettre le passage des autres instruments utilisés lors de la dissection.

La surrénalectomie droite est plus aisée qu'à gauche, mais souvent plus dangereuse du fait de la présence d'un foie volumineux et fragile en cas de maladie de CUSHING, de la position de la glande surrénale droite plus haut située par rapport au côté gauche, et surtout de sa relation avec la veine surrénalienne moyenne très courte ainsi que la possibilité de nombreuses variantes anatomiques avec des veines accessoires.

La dissection débute en sectionnant le repli péritonéal hépato-rénal. La section est étendue à gauche jusqu'à la veine cave inférieure, et à droite on sectionne le ligament coronaire droit, en prenant garde de ne pas blesser une veine sus-hépatique accessoire. Cette libération poussée du foie est nécessaire pour obtenir une bonne rétraction de ce dernier vers le haut, afin d'avoir un accès aisé à la loge surrénalienne. La glande est repérée dans la graisse péri-rénale du fait de sa couleur jaune. La dissection se poursuit le long du bord latéral de la veine cave inférieure et la veine surrénalienne est rencontrée au niveau de la face postéro-médiane de la veine cave inférieure. L'infiltration graisseuse peut contrarier le contrôle premier de la veine surrénalienne. La dissection est minutieuse afin d'éviter de déchirer la veine surrénalienne au niveau de son abouchement à la veine cave inférieure, qui pourrait être responsable d'une hémorragie importante pouvant nécessiter la conversion de l'acte opératoire en laparotomie.

La veine surrénalienne est ensuite ligaturée ou clipée selon les opérateurs avant d'être sectionnée (elle peut mesurer plus d'1 cm de diamètre), il ne faut pas méconnaître une 2^e veine surrénalienne. Ensuite, la glande est progressivement libérée de toutes ses attaches, puis elle est placée dans un sac plastique stérile pour éviter tout effritement ou suintement deliquide glandulaire dans la loge surrénalienne. Elle est ensuite extraite par l'orifice où se situait l'open coelioscopie, après parfois un léger agrandissement selon la taille de la glande- du côté gauche: l'opérateur réalise un pneumopéritoine en open coelioscopie avec un point d'accès péritonéal symétrique par rapport au côté droit. L'insufflation est identique avec une pression maintenue de 12 à 14 mm de Hg. On place alors un premier trocart de 10 ou 11 mm, qui sert de port à l'optique et qui est placé en para-rectal gauche un peu au-dessus de la ligne ombilicale. On procède ensuite à la mise en place de deux autres trocarts, disposés parallèlement au rebord costal. Un trocart d'11 mm est introduit dans la fosse iliaque gauche, sous contrôle laparoscopique, sur une ligne joignant l'épine iliaque antéro-supérieure à l'axiphoïde, et un trocart de 5 mm est placé sous la 12^e côte. Un quatrième trocart est parfois utilisé.

Ils serviront au passage des instruments nécessaires à la dissection (ciseaux, crochet coagulateur, pince à clip, pinces de préhension).

Les principaux organes rencontrés au cours de la dissection, sont l'angle colique gauche, la rate et le pancréas.

Pour une bonne exposition de la surrénale gauche, on réalise une mobilisation de l'angle colique gauche, avec une incision des ligaments splénocolique, splénorénal et splénodiaphragmatique, en prenant soin de ne pas blesser les vaisseaux spléniques. L'espace créé en rétractant la rate et la queue du pancréas (qu'il ne faut pas confondre avec la glande surrénale), permet une bonne exposition du pôle supérieur du rein et de la graisse péri-rénale.

Cette dernière est disséquée progressivement et met en évidence la glande surrénale de couleur jaune chamois et de consistance granuleuse.

La dissection est plus ou moins difficile selon le type de graisse qui peut être légère, non adhérente, ou au contraire dense et adhérente.

La dissection progresse ensuite vers le bas où la veine surrénalienne centrale est mise en évidence. Elle est doublement ligaturée, souvent avec des clips puis elle est sectionnée. La glande surrénale est ensuite libérée de toutes ses attaches, puis placée dans un sac plastique avant son extraction.

On contrôle l'hémostase, puis la pose d'un drain de redon est classiquement facultative selon les opérateurs.

Ensuite, la fermeture est similaire des deux côtés, on évacue le CO₂ puis on retire les différents. On réalise ensuite une suture musculo-aponévrotique des orifices de trocart supérieurs à 5 mm (pour éviter la survenue ultérieure d'éventration) puis on suture les différentes incisions cutanées.

Il existe une autre voie transpéritonéale, avec non pas une approche latérale, mais avec une approche antérieure. Elle permet une exploration de l'ensemble du péritoine, mais l'accès aux loges surrénaliennes est beaucoup plus difficile, raison pour laquelle cette technique n'est quasiment plus utilisée.

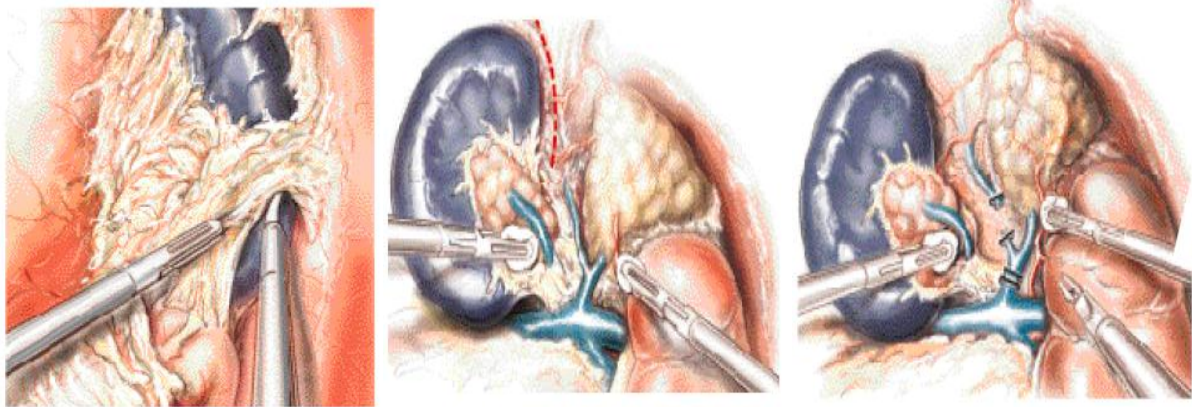


Figure 8 : Abord vasculaire de la surrénale gauche par voie trans-péritonéale

➤ **Avantages et inconvénients :**

La technique de la chirurgie par voie coelioscopique présente de nombreux avantages :

- Peu d'attrition pariétale, donc de complication à ce niveau, moins de douleurs postopératoires, de répercussions abdominales et respiratoires et, par conséquent, une forte réduction de la durée d'hospitalisation, avec son corollaire : une reprise plus rapide de l'activité.
- De nombreuses séries individuelles, ou multicentriques ont insisté sur la simplicité des suites opératoires.
- En ce qui concerne la durée opératoire, les premières séries la trouvaient supérieure à celle de la chirurgie classique, mais celle-ci va en se réduisant et devient équivalente et parfois même inférieure, ce qui témoigne d'une phase d'apprentissage de la part des opérateurs.

Les inconvénients de cette voie sont représentés par l'impossibilité de réaliser une exérèse carcinologique, car il existe un risque d'effraction capsulaire et donc de dissémination tumorale lors de la dissection, et l'exérèse difficile et longue des tumeurs volumineuses correspondant parfois à des tumeurs malignes. Selon les séries, la taille limite est de : 6 cm (44), 8 cm (33), 10 cm (43).

1-2-3 : Laparoscopie rétropéritonéale :

Avec une approche postérieure : l'approche chirurgicale de la glande surrénale est plus directe. Elle est réalisée au travers d'une incision postérieure, avec dissection rétropéritonéale complète. Le patient est placé en décubitus ventral, sur une table fléchie, au niveau de la ceinture.

Le chirurgien se place du côté de la glande à opérer, son assistant se positionne de l'autre côté.

Position du patient et des trocarts pour une surrénalectomie par voie laparoscopique avec approche postérieure 'Schéma 12 (26)

La dissection de la glande surrénale par voie rétro-péritonéale est plus difficile car il n'existe pas de repère anatomique intra-abdominal et que l'espace de travail est étroit. C'est pourquoi l'aide d'un échographe peut être utile qu'il soit percutané ou en coelioscopie pour identifier la glande surrénale au-dessus du rein, et repérer éventuellement sa vascularisation.

Trois trocarts de 10 mm sont insérés postérieurement entre le rebord costal et la crête iliaque.

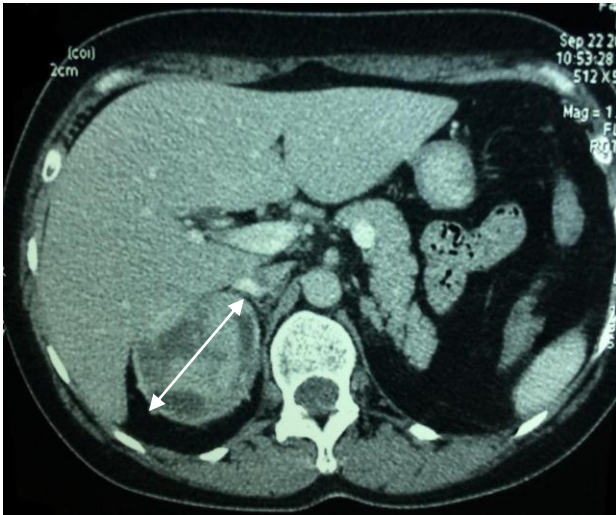
Le trocart initial est placé juste au niveau de la terminaison de la pointe de la 12^{ème} côte. Le second trocart est placé latéralement par rapport aux muscles para-vertébraux et le dernier logé au niveau de la ligne axillaire postérieure.

Le rein est identifié en premier, suivi de la glande surrénale. L'exposition et la dissection de la lésion sont similaires à la surrénalectomie par coelioscopie par voie transabdominale latérale.

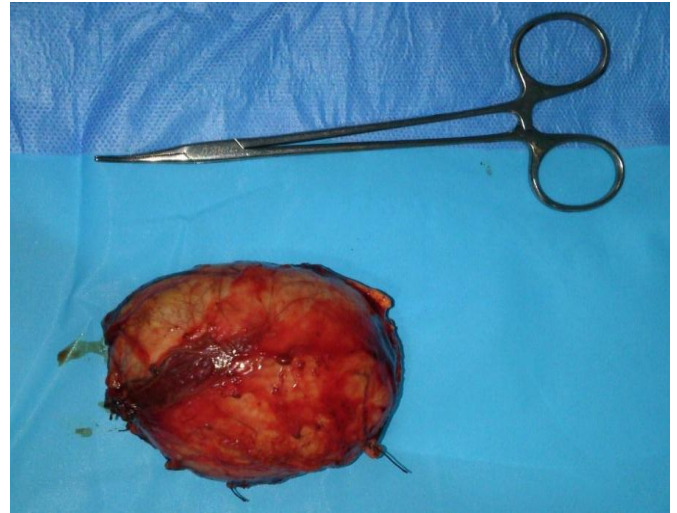
Avec une approche latérale : l'approche rétro-péritonéale peut être réalisée avec un patient placé en décubitus latéral. Un ballon dissecteur est introduit au travers d'une incision musculaire à 2 cm de la ligne mi-axillaire à la pointe de la 11^{ème} côte, pour créer un espace rétro-péritonéal. On place ensuite un trocart et on insuffle le CO₂ à une pression de 12 mm de Hg. On introduit alors

l'optique, puis deux autres trocarts sous contrôle laparoscopique (vision directe). La dissection commence au niveau de la face postérieure en prenant contact avec le psoas qui est le premier repère anatomique. Le rein est identifié après incision du fascia de GEROTA. La dissection se poursuit ensuite vers le haut où le chirurgien met en évidence la glande surrénale. Il faut parfois introduire un trocart supplémentaire pour rétracter le lobe droit du foie. La veine surrénale moyenne et les artères sont clipées puis sectionnées. La glande est alors retirée selon la même procédure (dans un sac stérile).

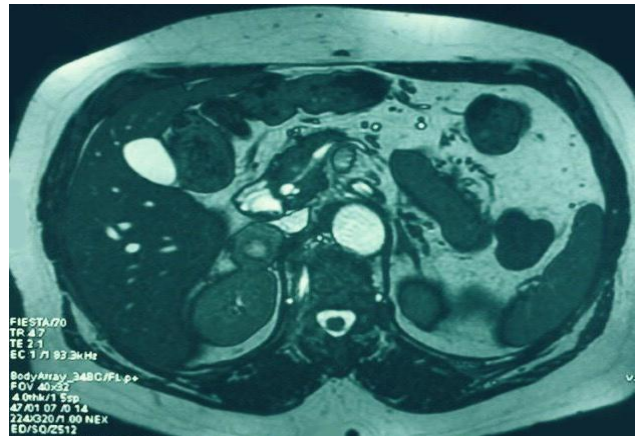
La voie rétro-péritonéale permet un accès plus direct, mais plus étroit à la glande surrénale, ce qui ne permet pas l'exérèse de tumeurs volumineuses. De plus cet accès est responsable d'un risque hémorragique plus important pouvant entraîner une conversion de l'acte chirurgical en voie ouverte.



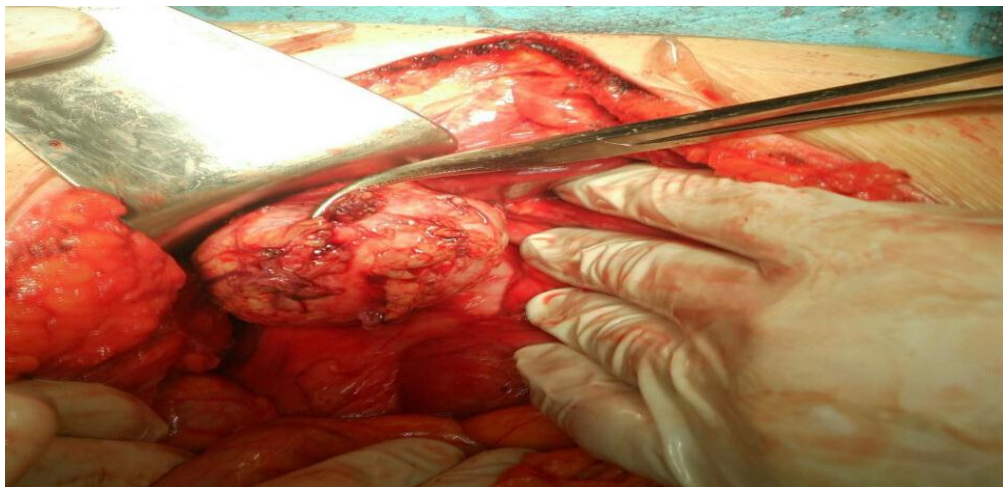
**Figure 9 : TDM au temps portal
phéochromocytome surrénalien droit de 7cm**



**Figure 10 : Aspect macroscopique après
surrénalectomie droite**



**Figure 11 : IRM T2 injectée :
phéochromocytome surrénalien droit de 04 cm**



**Figure 12 Aspect per-opérateur d'une
surrénalectomie droite par voie médiane**

Partie pratique

Les TS sont des tumeurs rares développées au dépend des différentes tuniques de la surrénale. Elles recouvrent un spectre large de pathologie. Leur prise en charge peut différer d'une pathologie à une autre en pré, per, ou post-opératoire.

Le but de notre étude est d'analyser les résultats des patients opérés pour des tumeurs surrénaliennes et d'évaluer le résultat de notre prise en charge.

I). Matériels et Méthodes :

➤ Type d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive et rétrospective. Cette étude a pris en compte tous les patients opérés entre janvier 2013 et janvier 2016 soit une période de temps de 03ans.

➤ Lieu d'étude :

L'étude a eu lieu au CHU de Tlemcen dans le service de chirurgie générale et digestive « A ».

➤ Population d'étude :

Les patients étudiés étaient tous les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale.

➤ Critères d'inclusion :

- ✓ Patients adultes (+ de 15ans).
- ✓ Patients opérés du 01//01/2013 au 31/01/2016 au service de la chirurgie « A ».
- ✓ Patients opérés à froid (chirurgie programmée).
- ✓ Patients diagnostiqués d'une tumeur surrénalienne avec indication opératoire.

➤ **Critères de non inclusion :**

- ✓ Patients opérés en urgence.
- ✓ Patients avec dossiers médicaux incomplets.

➤ **Protocole de l'étude :**

Avant le début de l'étude, une fiche d'enquête pour chaque patient a été élaborée.

Cette fiche comportait des informations :

- Sur le patient :

- Données administratives : N° du dossier, nom complet, âge, sexe, date de naissance, téléphone, adresse, date d'entrée, d'intervention et de sortie.
- Données cliniques : ATCD médicaux et chirurgicaux, score ASA.

- Sur l'intervention :

Chirurgien traitant, pathologie, durée d'intervention, geste pratiqué, suites opératoires immédiates et à distance.

La date de début de l'étude était le 01/01/2013 et qui s'est étalée jusqu'au 31/01/2016.

Les données ont été recueillies sur les fiches en se référant sur le dossier médical informatisé ainsi que sur les dossiers papiers archivés et les compte rendu anatomo-pathologique.

➤ **Variables étudiées :**

Age, sexe. ATCD médical et chirurgical, le motif de consultation, l'examen para-clinique, le score ASA, la durée opératoire, l'attitude chirurgicale, la voie d'abord, la durée de séjour post-opératoire, les suites post-opératoires immédiates, l'examen anatomo-pathologique, les complications post-opératoires tardives.

Tous les patients ont convoqué par appel téléphonique à fin de connaître l'éventualité d'une complication à distance de l'intervention (récidive, insuffisance surrénalienne, éviscération, etc...).

➤ **Saisie et analyse des données :**

La gestion des données a été totalement informatisée. Les réponses aux questionnaires ont été reportées dans un tableau au fur et à mesure à l'aide du logiciel Microsoft Excel. Le logiciel IBM SPSS 20 (Statistical Package for the Social Sciences) a été utilisé pour l'analyse des données et la réalisation des tests statistiques.

II). Résultats:

Durant la période étudiée nous avons colligé 12 dossiers qui répondaient aux critères d'inclusion. Soit 04 patients opérés par an.

Tous les patients contactés par téléphone à fin de connaître leur devenir ont répondu à l'appel, sauf 03 patients. Tous les 03, ont été opérés début 2013. Donc un taux de perdu de vue de 25%.

➤ Répartition des patients selon le sexe :

Il a été opéré 3 hommes et 09 femmes, soit 27,27% d'hommes comparé à 72,73 % de femme.

Le sex-ratio était de 1:3 homme, soit un homme pour 03 femmes.

La prédominance féminine est nette dans notre série.

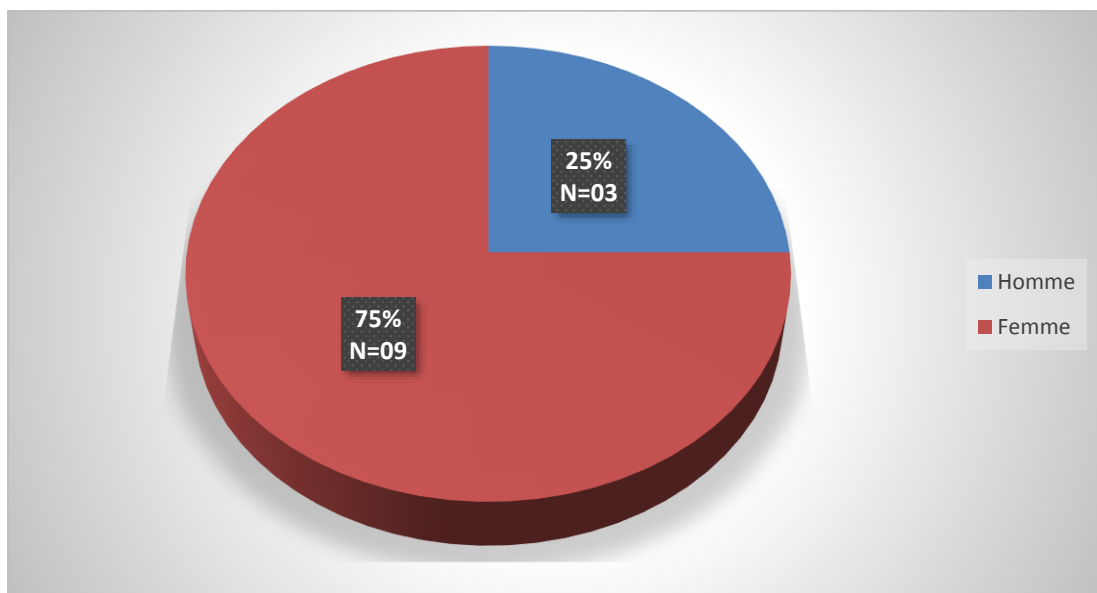


Figure 2: Répartition des patients selon le sexe

➤ Répartition des patients selon l'âge :

L'âge moyen de nos patients était de $41,33 \pm 5,13$ ans. Avec des extrêmes allant de 31 à 83 ans.

L'analyse de la répartition des âges par décennie montrait qu'il existait une prépondérance des tumeurs surrénaliennes dans la 5^{ème} décennie (51-60 ans) avec 05 cas soit une fréquence de 41.67%, suivie de la tranche d'âge 31-40 ans (4 cas) soit une fréquence de 33.33%, suivi des patients de 41-50 ans avec 03 cas.

La fréquence des TS chez les personnes de plus de 50ans est 33.3% de la population soit 4 patients comparés aux 08 patients dans la catégorie moins de 50ans soit 66.6%.

Le récapitulatif des données figure sur le tableau suivant.

Age	Nombre	Pourcentage (%)
20-30	1	9.09
30-40	3	27.27
40-50	4	36.36
50-60	1	9.09
60-70	2	18.18
70-80	0	0
80-90	1	9.09

Tableau 1 : Répartition des patients selon la tranche d'âge en nombre et en pourcentage

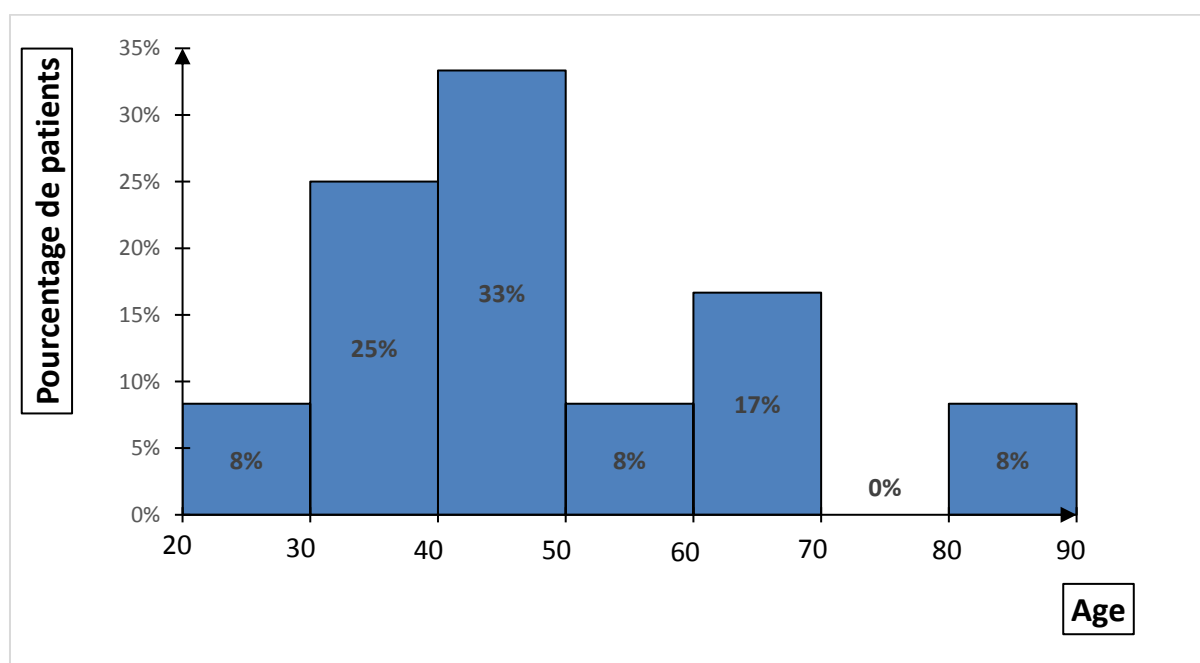


Figure 23: Répartition des patients selon la tranche d'âge

➤ **Répartition des patients selon les antécédents :**

Sur les 12 patients inclus dans l'étude, 17% n'avaient aucun antécédent médico- chirurgical et 83% avaient au moins un antécédent médico- chirurgical.

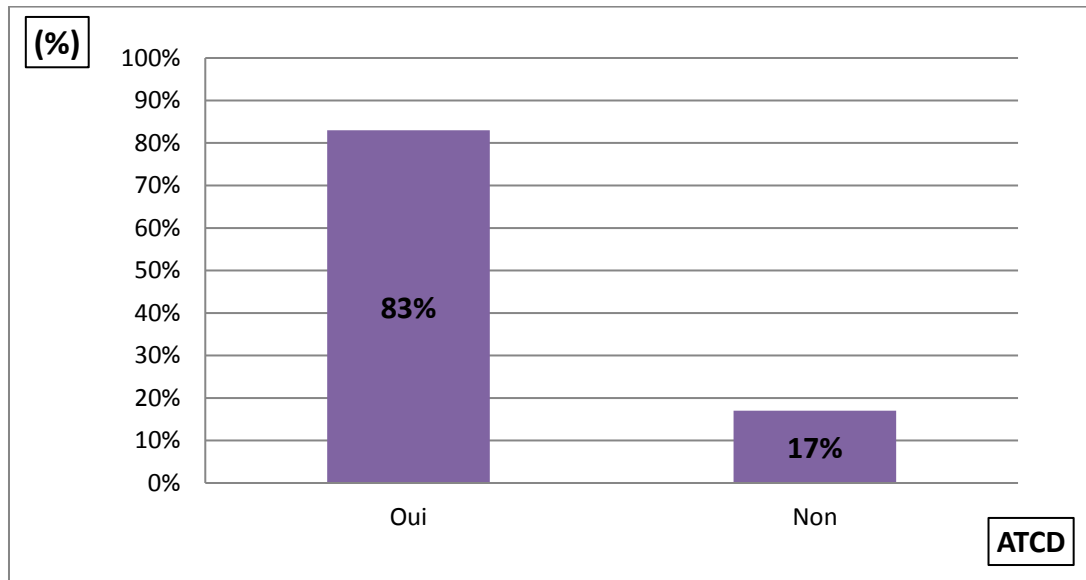


Figure 3 : Résultat de l'étude en fonction de la présence d'ATCD

Sur les 9 patients présentant des ATCD, 67% étaient hypertendues et 55% étaient diabétiques (voir figure 4).

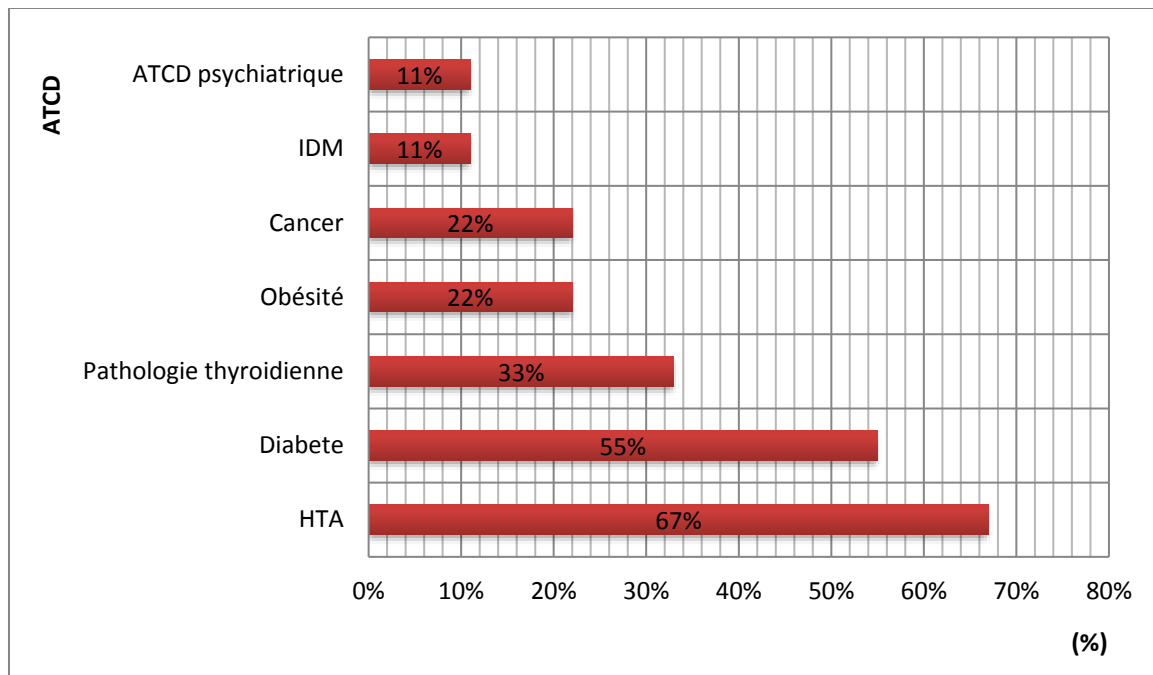


Figure 4 : Répartition des patients selon le type d'ATCD

➤ **Répartition des patients selon le motif de consultation :**

La symptomatologie était faite de douleurs abdominales dans 33 % (4/12). Le reste des patients présentaient des troubles adrénérurgiques et des signes d'hypercorticisme. Une seule patiente à consulter suite à un bilan d'extension pour son cancer mammaire.

Motif de consultation	Douleur abdominale	Trouble adrénérurgique	Incidentalome
Patients	4	5	3

Tableau 2 : Répartition des patients selon le motif de consultation

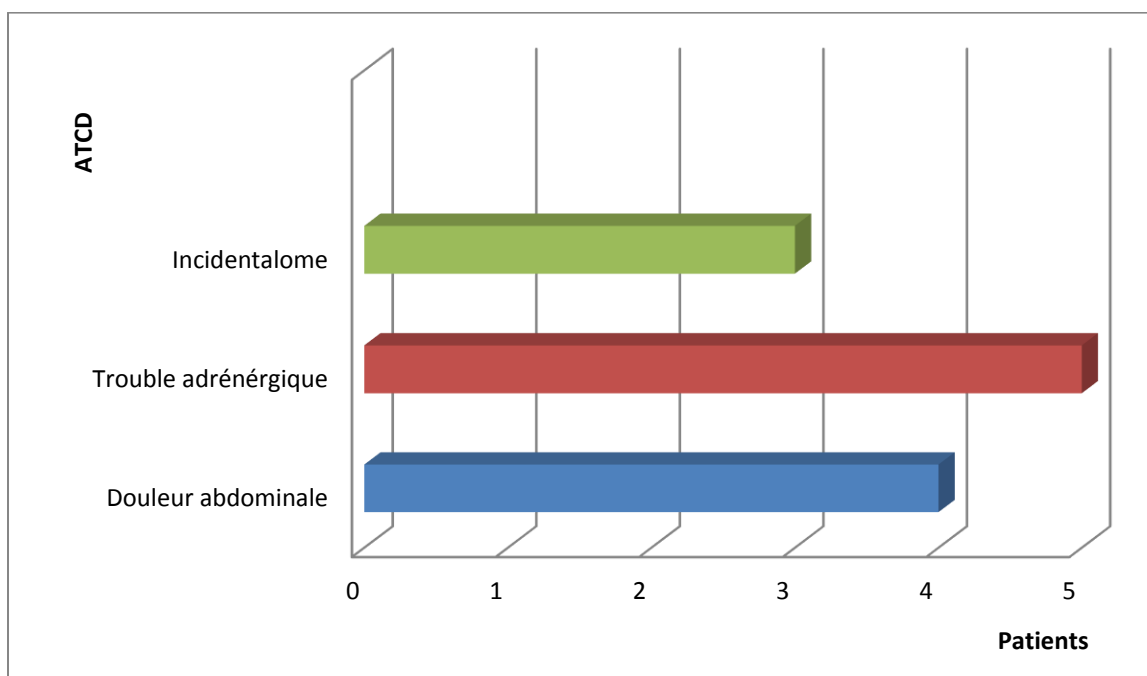


Figure 5 : Répartition des patients selon la circonstance de découverte

➤ **Répartition des patients selon la taille tumorale :**

Une imagerie a été réalisée pour tous les patients (11 TDM et 01 IRM) qui ont objectivé des lésions de siège unilatéral dans la totalité des cas.

Les 2/3 des lésionssiégeaient droite.

La taille moyenne des tumeurs mesuraient 6,5 +/- 3,88cm (2 à 16cm).

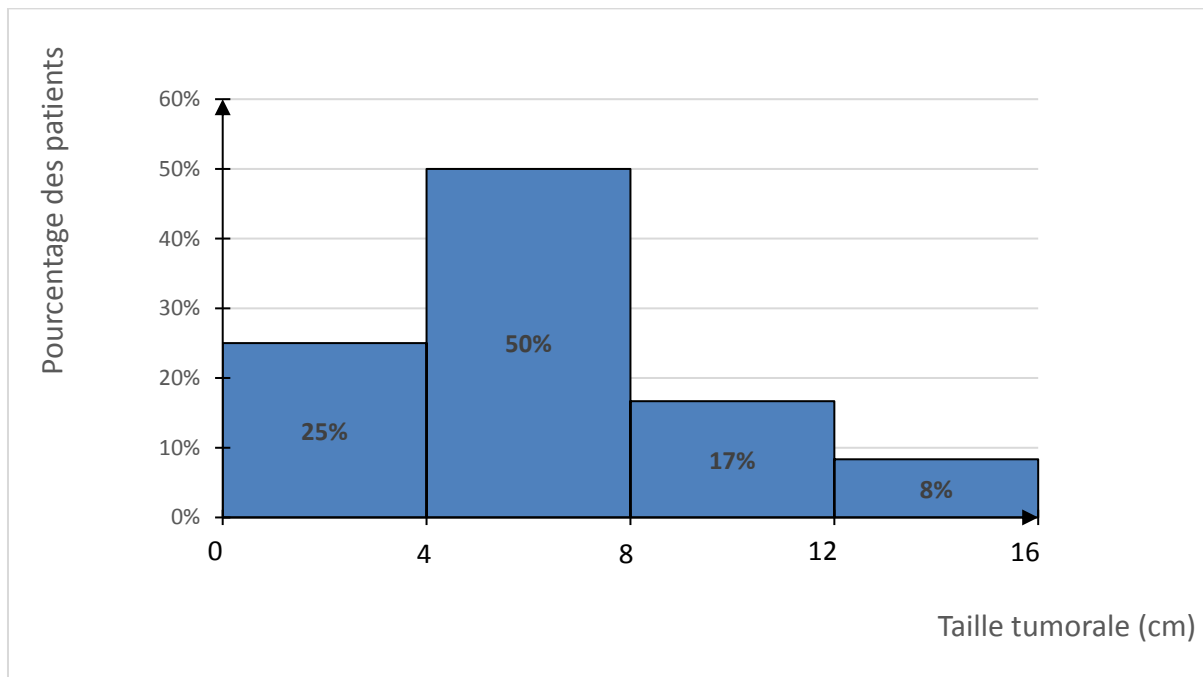


Figure 6 : Répartition des patients selon la taille tumorale

➤ **Répartition des patients selon le score ASA :**

La majorité de nos patients avait un score ASA à II.

Score ASA	ASA I	ASA II	ASA III	ASA IV
Nombre de patients	1	8	2	1

Tableau 3 : Répartition des patients selon le score ASA

➤ **Répartition des patients selon la durée opératoire :**

La durée opératoire moyenne était de $218,75 \pm 39,15$ mn soit 3heures et 40minutes de moyenne (avec des extrêmes de 3h à 5h).

Elle était de $213,75 \pm 36,63$ mn pour les patients opérés par laparotomie et de $228,75 \pm 49,65$ mn pour les patients opérés par cœlioscopie.

La majorité des patients dans notre série a été opérée entre 03 et 04 heures d'intervention comme l'illustre la figure 7.

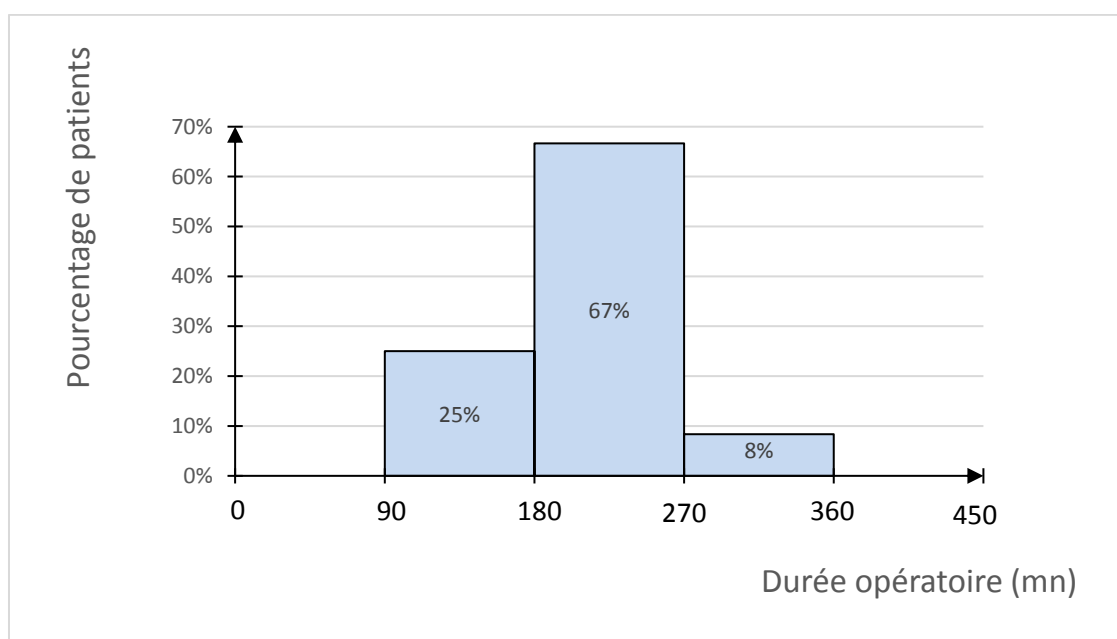


Figure 7 : Répartition des patients selon la durée opératoire

➤ **Répartition des patients selon la voie d'abord :**

Les patients ont bénéficié d'une surrénalectomie par laparotomie dans 66,6% des cas soit 08 cas (05 en sous-costale et 03 par médiane).

33.3% des patients ont subi une surrénalectomie par voie coelioscopique soit dans 04 cas.

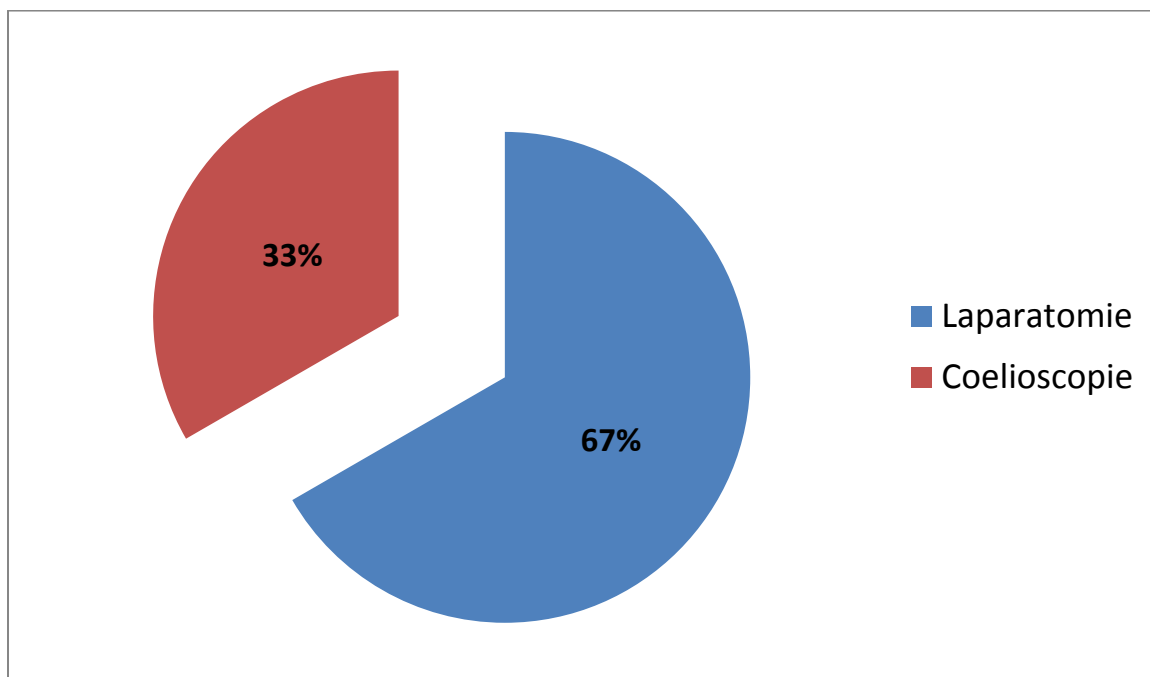


Figure 8 : Répartition des patients selon la voie d'abord

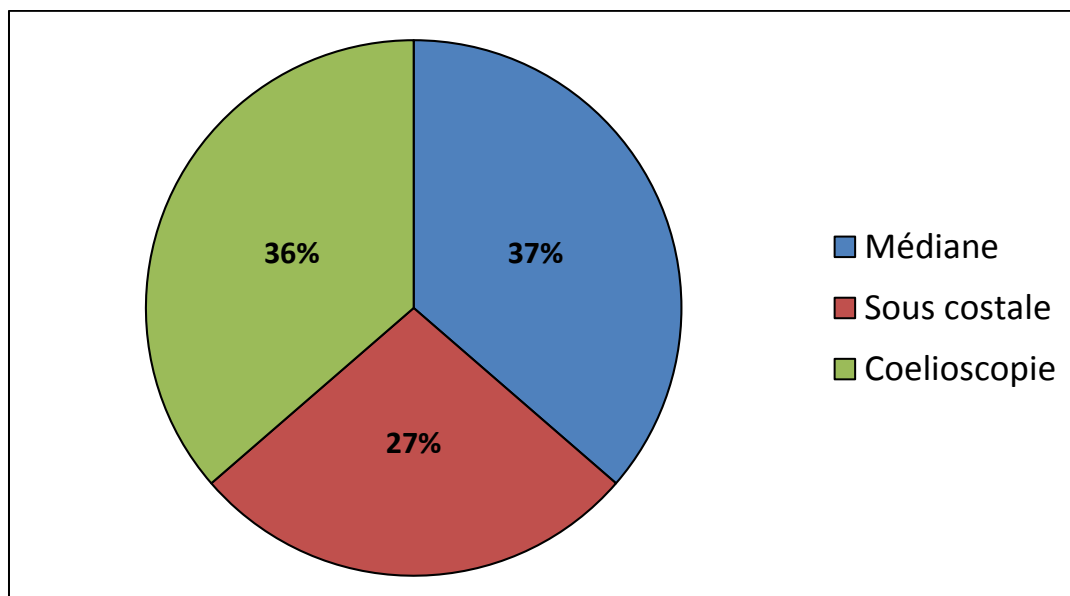


Figure 9 : Répartition des patients selon la voie d'abord (détail)

➤ **Répartition des patients selon la durée de séjour post-opératoire :**

La durée moyenne d'hospitalisation postopératoire était de $4,92 \pm 01$ jours (avec des extrêmes de 04 à 07 jours).

La majorité de nos patients (75%) ont séjourné entre 04 et 06 jours en post-opératoires.

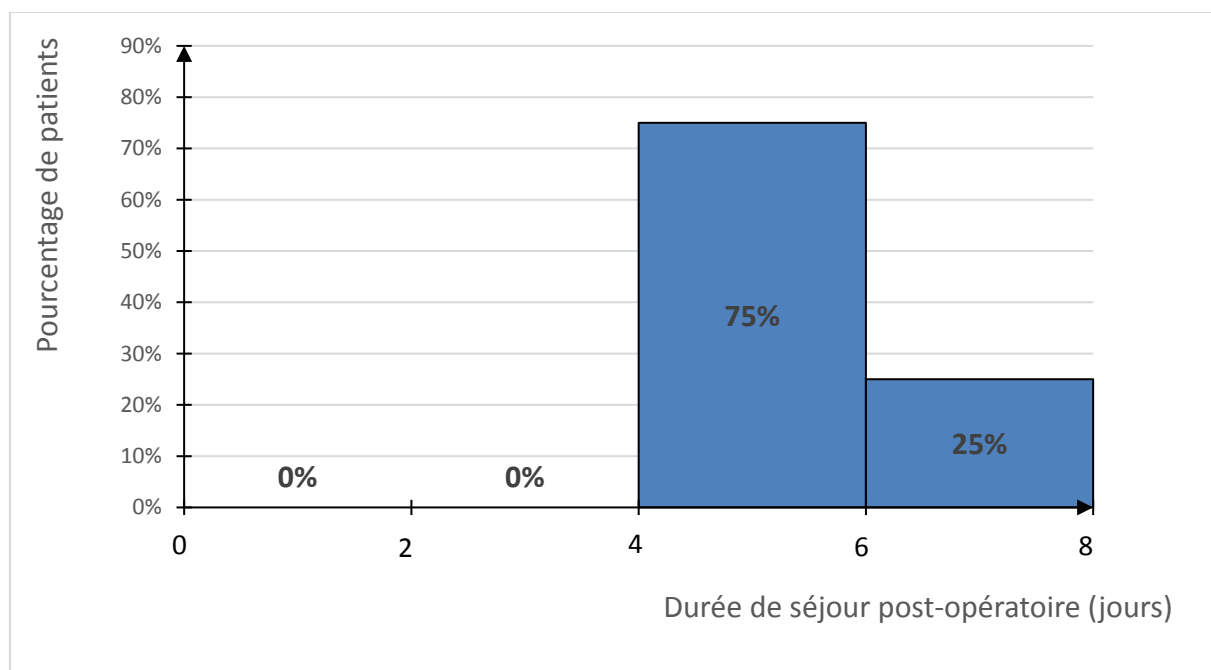


Figure 10 : Répartition des patients selon la durée de séjour post-opératoire

➤ Répartition des patients selon l'examen anatomo-pathologique :

On remarque qu'il y a une prédominance de tumeurs glandulaires dans notre série (58,33%), avec une majorité de phéochromocytome (41,66%). (Voir tableau 4 et figure 11).

Type	Nombre	Pourcentage (%)
Lipome	2	16,66
Adénome	3	25
Phéochromocytome	5	41,66
Cushing	2	16,66

Tableau 4 : Résultat de notre étude selon l'examen anatomo-pathologique

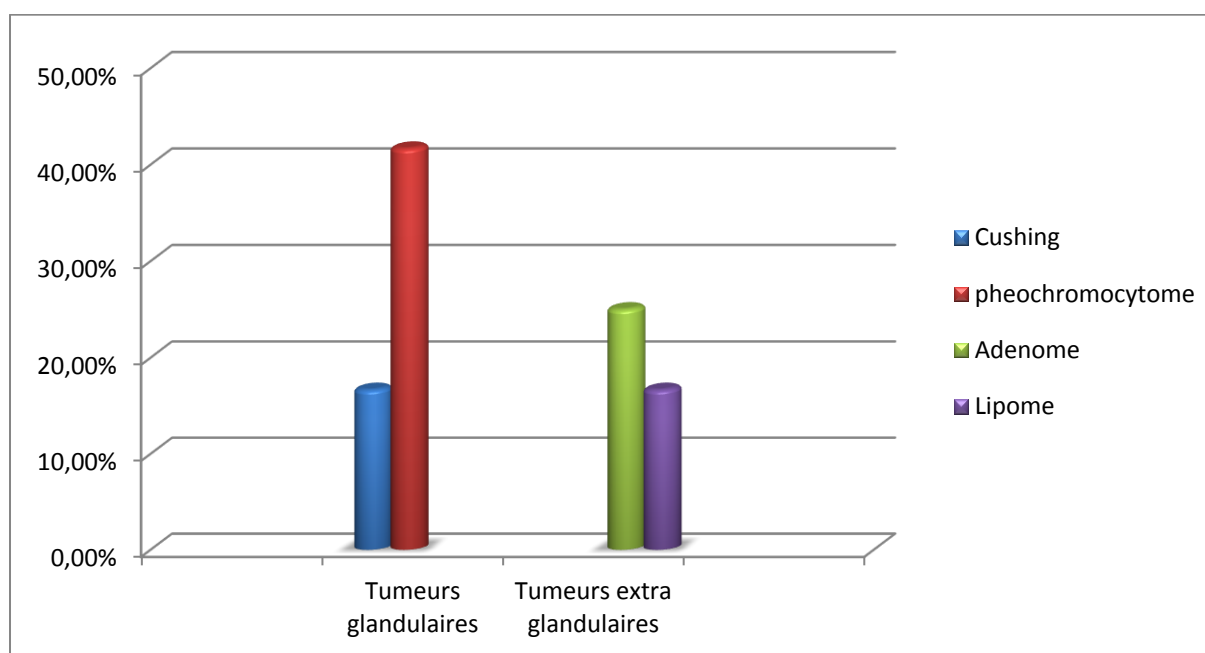


Figure 11 : Répartition des patients selon l'histologie

➤ **Répartition des patients selon les complications :**

On note une morbidité de 33,33% avec 03 patients qui ont présenté un sepsis pariétal (02 sur laparotomie et une sous coelioscopie), nécessitant juste des pansements quotidiens et une antibiothérapie adaptée, sans reprise au bloc opératoire.

Et une patiente diabétique qui a présenté une cétose diabétique jugulée par une insulinothérapie et une réhydratation.

La mortalité était nulle.

02 patientes souffrent d'insuffisance surrénalienne (un syndrome de cushing et un adénome surrénalienne), elles sont toujours sous corticoïdes et on a pas pu jusqu'à l'heure actuelle arrêter le traitement

III). Discussion:

Dans notre série, on a opéré plus de femmes (plus de 70%) avec un sex-ratio d'un homme pour 03 femmes ce qui rejoint la série de Lubikowski [104] avec un pourcentage de 74% de femmes opérées ; ainsi que la série marocaine de Hamdi [105] (83%). La série de Walz [106] va également dans ce sens avec une prédominance féminine (61% des patients opérés étaient des femmes). Par contre, dans l'étude française de Mancini [107], 60% des patients opérés étaient des hommes.

Prinz [108] a eu dans son étude pratiquement le même nombre d'hommes que de femmes opérées.

On remarque donc, qu'on peut avoir des divergences d'une étude à une autre concernant la prédominance d'un sexe par rapport à un autre, et que tous les cas de figures sont plausibles.

L'âge moyen retrouvait dans notre série était de $41,33 \pm 5,13$ ans avec des extrêmes de 23 à 83ans.

On a remarqué que nos patients sont un peu plus jeunes que dans la plupart des séries [104-108], vu que la moyenne d'âge se situaient en moyenne autour de 50ans.

Dans notre série, la majorité de nos patients avait un antécédent médico-chirurgical, ce qui rejoint la série de Hamdi [105], et on retrouvait majoritairement de l'HTA, du diabète et de l'obésité, en rapport surement avec le caractère sécrétant de ce type de tumeurs.

Les signes majeurs poussant nos patients à consulter dans notre série étaient des douleurs abdominales, des troubles adrénérurgiques et des signes d'hypercorticisme, liés à l'étiologie majoritaires de tumeurs sécrétantes.

On a remarqué 03 patients qui présentaient des incidentalomes soit 25% dans notre série, un chiffre élevé si on le compare avec les 06% rapporté par Young [109].

La taille moyenne de TS dans notre série était de 6,5cm une taille beaucoup plus importante que dans les séries de Prinz [108] (03cm), de Walz(106) (2,9cm) ou de Lubikowski [104] (04cm). Mais se rapprochait de la taille moyenne de la série de Mancini [107] (05cm) et de Hamdi [107] (6,3cm).

Dans notre service, le tiers de nos malades ont bénéficié d'une surrenalectomie par voie laparoscopique (intrapéritonéale). Ceci peut être expliqué par notre expérience récente de cette chirurgie ainsi que la taille des tumeurs : 6,5cm en moyenne (indication laparoscopique pour les tumeurs de moins de 8cm). Le reste de nos patients a été opéré par voie antérieure (sous costale ou médiane). L'équipe de Hamdi [105] ont présenté les mêmes résultats.

La majorité des TS dans notre étude étaient sécrétantes (presque 60%) avec une prédominance pour les phéochromocytomes (plus que le tiers). Ce qui contraste avec la série de Lubikowski(4) et où il avait 67% de tumeurs non glandulaires et à peine 06% de phéochromocytome. Néanmoins il faut nuancer nos chiffres vu le faible nombre de patient dans notre série N=12, comparés aux 165 patients de la série de Lubikowski.

Le temps opératoire moyen dans notre étude est de 230mn, beaucoup plus importante que dans les séries citées précédemment : 140mn pour Mancini [107] et Lubikowski [104], 160mn pour Hamdi [105].

Il n'y a eu aucune conversion pour les 4 patients opérés par laparoscopie et aucun décès, comme dans la plus part des décès (exception faite pour la série de Mancini et où il déplore un taux de conversion de 8,7% et une mortalité de 2%).

La durée moyenne d'hospitalisation était de 5,27 jours ce qui rejoint la série de Mancini et Lubikowski et est largement inférieure aux résultats donnée par la série de Hamdi (8,5jours).

On déplore un taux de complications de 25% alors que c'est une chirurgie peu morbide : entre 1 à 5% de complications décrites dans les séries récentes (comme celle de Lubikowski).

➤ Conclusion :

La chirurgie surrénalienne concerne actuellement tous les aspects de la pathologie de la surrénale que ce soit des tumeurs sécrétantes ou non ou alors tumeurs bénignes ou malignes.

Notre étude a insisté sur les différentes présentations cliniques de ces tumeurs, sur les moyens diagnostiques utilisés ainsi que sur l'aspect chirurgical de cette prise en charge.

Le diagnostic de certitude est histologique et la différenciation entre tumeur maligne et bénigne reste encore difficile devant l'absence de critères histologiques spécifiques. Il repose surtout sur la découverte de métastases.

L'avènement de la laparoscopie a bouleversé la chirurgie surrénalienne et représente actuellement la méthode de référence pour les tumeurs de taille inférieure à 6cm. Néanmoins certains auteurs opèrent des tumeurs par voie coelioscopique allant jusqu'à 10cm.

Dans notre série, on a opéré peu de patients par voie laparoscopique, vu que la majorité des tumeurs mesuraient plus de 6cm.

Une courbe d'apprentissage est nécessaire dans ce type de chirurgie et des efforts dans l'acquisition de la technicité et la maîtrise de la chirurgie surrénalienne laparoscopique n'est que souhaitée.

Une surveillance à long terme doit être prévue, car les critères anatomopathologiques ne permettant pas encore de trancher de manière catégorique sur la malignité ou la bénignité de la lésion.

La prise en charge de ces TS doit être multidisciplinaire entre : chirurgien, réanimateur, endocrinologue et interniste. Un protocole de cette prise en charge doit être mis en place avec une place prépondérante du chirurgien, qui doit maîtriser les techniques de chirurgies endocriniennes et s'habituer aux gestes laparoscopiques.

➤ Bibliographie

- [1] Grumbach M.M., Biller B.M., Braunstein G.D., Campbell K.K., Carney J.A., Godley P.A., et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma") *Ann Intern Med* 2003 ; 138 : 424-429 [cross-ref]
- [2] Tabarin A., Bardet S., Bertherat J., Dupas B., Chabre O., Hamoir E., et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus *Ann Endocrinol* 2008 ; 69 : 487-500 [inter-ref]
- [3] Vezzosi D., Bertherat J., Groussin L. Pathogenesis of benign adrenocortical tumors *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 24 : 893-905 [inter-ref]
- [4] Beuschlein F., Fassnacht M., Assie G., Calebiro D., Stratakis C.A., Osswald A., et al. Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 1019-1028 [cross-ref]
- [5] Espiard S., Ragazzon B., Bertherat J. Protein kinase a alterations in adrenocortical tumors *Horm Metab Res* 2014 ; 46 : 869-875
- [6] PNDS. Syndrome de Cushing. www.has-santé.fr 2009.
- [7] Guignat L., Bertherat J. Cushing syndrome: when to suspect and how to confirm? *Presse Med* 2014 ; 43 (4Pt1) : 366-375 [inter-ref]
- [8] Hamrahian A.H., Ioachimescu A.G., Remer E.M., Motta-Ramirez G., Bogabathina H., Levin H.S., et al. Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 871-877 [cross-ref]
- [9] Lau S.K., Weiss L.M. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later *Hum Pathol* 2009 ; 40 : 757-768 [cross-ref]
- [10] Choi M., Scholl U.I., Yue P., Bjorklund P., Zhao B., Nelson-Williams C., et al. K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension *Science* 2011 ; 331 : 768-772 [cross-ref]
- [11] Beuschlein F., Boulkroun S., Osswald A., Wieland T., Nielsen H.N., Lichtenauer U.D., et al. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension *Nat Genet* 2013 ; 45 : 440-4, 444e1-2.
- [12] Savard S., Amar L., Plouin P.F., Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study *Hypertension* 2013 ; 62 : 331-336 [cross-ref]
- [13] Amar L., Plouin P.F., Steichen O. Aldosterone-producing adenoma and other surgically correctable forms of primary aldosteronism *Orphanet J Rare Dis* 2010 ; 5 : 9
- [14] Rossi G.P., Auchus R.J., Brown M., Lenders J.W., Naruse M., Plouin P.F., et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism *Hypertension* 2014 ; 63 : 151-160
- [15] Lacroix A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 23 : 245-259 [cross-ref]
- [16] Libe R., Coste J., Guignat L., Tissier F., Lefebvre H., Barrande G., et al. Aberrant cortisol regulations in bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a frequent finding in a prospective study of 32 patients with overt or subclinical Cushing's

- syndrome *Eur J Endocrinol* 2010 ; 163 : 129-138 [cross-ref]
- [17] Louiset E., Duparc C., Young J., Renouf S., Tetsi Nomigni M., Boutelet I., et al. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 2115-2125 [cross-ref]
- [18] Assie G., Libe R., Espiard S., Rizk-Rabin M., Guimier A., Luscap W., et al. ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 2105-2114 [cross-ref]
- [19] Bertherat J. Carney complex (CNC) *Orphanet J Rare Dis* 2006 ; 1 : 21 [cross-ref]
- [20] Stratakis C.A., Sarlis N., Kirschner L.S., Carney J.A., Doppman J.L., Nieman L.K., et al. Paradoxical response to dexamethasone in the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease *Ann Intern Med* 1999 ; 131 : 585-591 [cross-ref]
- [21] Else T., Kim A.C., Sabolch A., Raymond V.M., Kandathil A., Caoili E.M., et al. Adrenocortical carcinoma *Endocr Rev* 2014 ; 35 : 282-326 [cross-ref]
- [22] Libe R., Fratticci A., Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management *Endocr Relat Cancer* 2007 ; 14 : 13-28 [cross-ref]
- [23] COMETE-Cancer. Thesaurus "Corticosurrénalome". www.s fendocrino.org 2014. **cliquez ici** .
- [24] Libe R., Assie G. Adrenocortical carcinoma: update in 2014 *Presse Med* 2014 ; 43 (4Pt1) : 401-409 [cross-ref]
- [25] Berruti A., Baudin E., Gelderblom H., Haak H.R., Porpiglia F., Fassnacht M., et al. ESMO Guidelines Working Group. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol* 2012 ; 23 (Suppl. 7) : vii131-vii138
- [26] Young W.F. Conventional imaging in adrenocortical carcinoma: update and perspectives *Horm Cancer* 2011 ; 2 : 341-347 [cross-ref]
- [27] Deandreis D., Leboulleux S., Caramella C., Schlumberger M., Baudin E. FDG PET in the management of patients with adrenal masses and adrenocortical carcinoma *Horm Cancer* 2011 ; 2 : 354-362 [cross-ref]
- [28] Weiss L.M. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors *Am J Surg Pathol* 1984 ; 8 : 163-169
- [29] Beuschlein F., Weigel J., Saeger W., Kroiss M., Wild V., Daffara F., et al. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection *J Clin Endocrinol Metab* 2015 ; 100 : 841-849 [cross-ref]
- [30] de Reynies A., Assie G., Rickman D.S., Tissier F., Groussin L., Rene-Corail F., et al. Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1108-1115 [cross-ref]
- [31] Fassnacht M., Johanssen S., Quinkler M., Bucsky P., Willenberg H.S., Beuschlein F., et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification *Cancer* 2009 ; 115 : 243-250 [cross-ref]
- [32] Gaujoux S., Brennan M.F. Recommendation for standardized surgical management of primary adrenocortical carcinoma *Surgery* 2012 ; 152 : 123-132 [cross-ref]

- [33] De Francia S., Ardito A., Daffara F., Zaggia B., Germano A., Berruti A., et al. Mitotane treatment for adrenocortical carcinoma: an overview *Minerva Endocrinol* 2012 ; 37 : 9-23
- [34] Fassnacht M., Terzolo M., Allolio B., Baudin E., Haak H., Berruti A., et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 2189-2197 [cross-ref]
- [35] Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali M, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:637–44.
- [36] Lo C-y, Lam K-Y, Wat M-S, Lam KS. Adrenal pheochromocytoma remains a frequency overlooked diagnosis. *Am J Surg* 2000;179: 212–5.
- [37] Lenders J.W., Eisenhofer G., Mannelli M., Pacak K. Pheochromocytoma *Lancet* 2005 ; 366 : 665-675 [cross-ref].
- [38] Favier J., Amar L., Gimenez-Roqueplo A. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine *Nat Rev Endocrinol* 2015 ; 11 : 101-111
- [39] Pussard E, Fève B. Biosynthèse, sécrétion et métabolisme des catécholamines. In:Chanson P, Young J, editors. *Traité d'endocrinologie*. Paris: Flammarion; 2007. p. 20–4.
- [40] Kaplan NM. The adrenal glands. In: Griffin JE, Ojeda SR, editors. *Textbook of endocrine physiology*. New York: Oxford University Press, Inc; 2000. p. 328–56.
- [41] Buckley SA, Lessing JN, Mark NM. Livedo reticularis in a patient with pheochromocytoma resolving after adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:439–40.
- [42] Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo A-P, Grossman AB, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Rev Endocrinol* 2007;3:92–102.
- [43] Amar L, Gimenez-Roqueplo AP, Hernigou A, Plouin PF. Phéochromocytomes. In: Chanson P, Young J, editors. *Traité d'endocrinologie*. Paris: Flammarion; 2007. p. 380–6.
- [44] Eisenhofer G, Lenders JW, Timmers HJ, Mannelli M, Grebe SK, Hofbauer LC, et al. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. *Clin Chem* 2011;57:411–20.
- [45] Eisenhofer G, Begert G, Kotzerke J, Bornstein SR, Pacak K. Current progress and future challenges in the biochemical diagnosis and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Horm Metab Res* 2007;40:329–37.
- [46] Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, et al. Adrenal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl. 7):VII131–8.
- [47] Gimenez-Roqueplo A-P, Caumont-Prim A, Houzard C, Hignette C, Hernigou A, Halimi P, et al. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutations carriers: a multicenter prospective study from the PGL.EVA investigators. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E162–73.
- [48] Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Eisenhofer G, et al. Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by 18 F-Fluorodeoxyglucose (18 FDG) positron emission tomography. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:700–8.

- [49] Rischke HC, Benz MR, Wild D, Mix M, Dumont RA, Campbell D, et al. Correlation of the genotype of paragangliomas and pheochromocytomas with their metabolic phenotype on 3,4-dihydroxy-6-¹⁸F-fluoro-L-phenylalanin PET. *J Nucl Med* 2012;53:1352–8.
- [50] King KS, Chen CC, Alexopoulos DK, Whatley MA, Reynolds JC, Patronas N, et al. Functional imaging of SDHx-related head and neck paragangliomas: comparison of ¹⁸F-fluorodihydroxyphenylalanine, ¹⁸F-Fluorodopamine, ¹⁸F-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose PET, ¹²³I-Metaiodobenzylguanidine scintigraphy, and ¹¹¹in-Pentetreotide scintigraphy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2779–85.
- [51] Pigny P, Cardot-Bauters C, Do Cao C, Vantyghem MC, Carnaille B, Pattou F, et al. Should genetic testing be performed in each patient with sporadic pheochromocytoma at presentation? *Eur J Endocrinol* 2009;160:227–31.
- [52] Burnichon N, Rohmer V, Amar L, Herman P, Leboulleux S, Darrouzet V, et al. The succinate dehydrogenase genetic testing in a large prospective series of patients with paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2817–27.
- [53] Burnichon N, Vescovo L, Amar L, Libé R, de Reynies A, Venisse A, et al. Integrative genomic analysis reveals somatic mutations in pheochromocytoma and paraganglioma. *Hum Mol Genet* 2011;20:3974–85.
- [54] Favier J, Gimenez-Roqueplo AP. La génétique des paragangliomes et des phéochromocytomes. *Med Sci* 2012;28:625–32.
- [55] Vicha A, Musil Z, Pacak K. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma syndromes: new advances and future treatment options. *Curr Opin Endocrinol* 2013;20:186–91.
- [56] Galan SR, Kann PH. Genetics and molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Endocrinol* 2013;78:165–75.
- [57] Welander J, Söderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Rel Cancer* 2011;18:R253–76.
- [58] Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel R, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009;19:565–612.
- [59] Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003;361:2059–67.
- [60] Gimenez-Roqueplo A-P, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Crespin M, Nau V, et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res* 2003;63:5615–21.
- [61] Neunmann HP, Pawlu C, Peczkowska M, Bausch B, McWhinney SR, Muresan M, et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA* 2004;292:943–51.
- [62] Van Nederveen FH, Gaal J, Favier J, Korpershoek E, Oldenburg RA, de Bruyn EM, et al. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:764–71.
- [63] Burnichon N, Cascon A, Schiavi F, Paes marales N, Comino Mendez I, Abermil N, et al. MAX mutations cause hereditary and sporadic pheochromocytoma and

- paraganglioma. *Clin Cancer Res* 2012;18:2828–37.
- [64] Ezziddin S, Sabet A, Ko Y-D, Xun S, Matthies A, Biersack H-J. Repeated radionuclide therapy in metastatic paraganglioma leading to the highest reported cumulative activity of ¹³¹I-MIBG. *Radiat Oncol* 2012;7:1–5.
- [65] Zhengping Z, Yang C, Lorenzo F, Merino M, Fojo T, Kebew E, et al. Somatic HIF2A gain-of-function mutations in paraganglioma with polycythemia. *The New England Journal of Medicine* 2012;367(10):922–30.
- [66] Letouzé E, Martinelli C, Lorient C, Burnichon N, Abermil N, Ottolenghi C, et al. SDH mutations establish a hypermethylator phenotype in paraganglioma. *Cancer Cell* 2013;23:739–52.
- [67] Bento C, Percy MJ, Gardie B, Maia TM, van Wijk R, Perrotta S, et al. Genetic basis of congenital erythrocytosis: mutation update and online databases. *Hum Mutat* 2013 Sep 30,
- [68] Buffet A, Smati S, Mansuy L, Ménara M, Lebras M, Heymann MF, et al. Mosaicism in HIF2A-related polycythaemia-paraganglioma syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Nov 25 [Epub ahead of print].
- [69] Stratakis CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implication. *J Intern Med* 2009;266:43–52.
- [70] DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. Pathology and genetics. Tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press; 2004.
- [71] Thompson LD. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26:551–66.
- [72] Strong VE, Kennedy T, Al-Ahmadie H, Tang L, Coleman J, Fong Y, et al. Prognostic indicators of malignancy in adrenal pheochromocytomas: clinical, histopathologic, and cell cycle/apoptosis gene expression analysis. *Surgery* 2008;143:759–68
- [73] Khorram-Manesh A, Ahlman H, Nilsson O, Odén A, Jansson S. Mortality associated with pheochromocytoma in a large Swedish cohort. *J Cancer Surg* 2004;30:556–9.
- [74] Parenti G, Zampetti B, Rapizzi E, Ercolino T, Giachè V, Mannelli M. Updated and new perspectives on diagnosis, prognosis, and therapy of malignant pheochromocytoma/paraganglioma. *J Oncol* 2012;2012:872713.
- [75] Lee JH, Barich F, Karnell LH, Robinson RA, Zhen WK, Gantz BJ, et al. National cancer data base report on malignant paragangliomas of the head and neck. *Cancer* 2001;94:730–7.
- [76] Pacak K. Préoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4069–79
- [77] Lentschener C, Gaujoux S, Tesniere A, Dousset B. Point of contro-versy: perioperative care of patients undergoing pheochromocytoma removal-time for a reappraisal. *Eur J Endocrinol* 2011;165:365–7
- [78] Plouin P-F, Gimenez-Roqueplo A-P, La Bastide Alanore A, Salenave S, Duclos JM. Progrès récents dans le diagnostic, l'évaluation pronostique et le traitement des phéochromocytomes. *Rev Med Interne* 2000;21:1075–85

- [79] Roizen MF, Horrigan RW, Koike M, Eger E, Mulroy MF, Frazer B. A prospective randomized trial of four anesthetic techniques for resection of pheochromocytoma. *Anesthesiology* 1982;57:A43.
- [80] Myklejord DJ. Undiagnosed pheochromocytoma: the anesthesiologist nightmare. *Clin Med Res* 2004;2:59–62.
- [81] Huang J-H, Huang S-C, Chou N-K, Ko W-J, Chen Y-S, Wang S-S. Extracorporeal membrane oxygenation rescue for cardiopulmonary collapse secondary to pheochromocytoma: report of three cases. *Intensive Care Med* 2008;34:1551–2
- [82] Grasselli G, Foti G, Patroniti N, Rona R, Perlangeli MV, Pesenti A. Extracorporeal cardiopulmonary support for cardiogenic shock caused by pheochromocytoma: a case report and literature review. *Anesthesiology* 2008;108:959–62.
- [83] Conzo G, Musella M, Corcione F, De Palma M, Ferraro F, Palazzo A, et al. Laparoscopic adrenalectomy, a safe procedure for pheochromocytoma. A retrospective review of clinical series. *Int J Surg* 2013;11:152–6.
- [84] Carter YM, Mazeh H, Sippel RS, Chen H. Laparoscopic resection is safe and feasible for large (> 6 cm) pheochromocytomas without suspicion of malignancy. *Endocr Pract* 2012;18:720–6.
- [85] Därr R, Lenders JW, Hofbauer LC, Naumann B, Bornstein SR, Eisenhofer G. Pheochromocytoma – update on disease management. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012;3:11–26.
- [86] Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665–75.
- [87] Carrasquillo JA, Pandit-Taskar N, Chen CC. Radionuclide therapy of adrenal tumors. *J Surg Oncol* 2012;106:632–42.
- [88] Gedik GK, Hoefnagel CA. ¹³¹I-MIBG therapy in metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Mol Imaging* 2008;35:725–33.
- [89] Gonias S, Goldsby R, Matthay KK, Hawkins R, Price D, Huberty J, et al. study of high dose [¹³¹I] metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol* 2009;27:4165–8.
- [90] Forrer F, Riedweg I, Maecke HR, Mueller-Brand J. Radiolabeled DOTATOC in patients with advanced paraganglioma and pheochromocytoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008;52:334–40.
- [91] Zovato S, Kumanova A, Demattè S, Sansovini M, Bodei L, Di Sarra D, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE in individuals with neck or mediastinal paraganglioma (PGL). *Horm Metab Res* 2012;44:411–4.
- [92] Grogan RH, Mitmaker EJ, Duh Q-Y. Changing paradigms in the treatment of malignant pheochromocytoma. *Cancer Control* 2011;18:104–12.
- [93] Joshua AM, Ezzat S, Asa SL, Evans A, Broom R, Freeman M, et al. Rational and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:5–9.
- [94] Bravo EL, Kalmadi SR, Gill I. Clinical utility of Temozolomide in the treatment of malignant paraganglioma: a preliminary report. *Horm Metab Res* 2009;41:703–6.

- [95] Druce MR, Kaltsas GA, Fraenkel M, Grossman AB. Novel and evolving therapies in the treatment of malignant pheochromocytoma: experience with the mTOR inhibitor everolimus (RAD001). *Horm Metab Res* 2009;41:697–702.
- [96] Giubellino A, Sourbier C, Lee M-J, Scroggins B, Bullova P, Landau M, et al. Targeting heat shock protein 90 for the treatment of malignant pheochromocytoma. *Plos One* 2013;8, e56083–9 pages.
- [97] Matro J, Giubellino A, Pacak K. Current and future therapeutic approaches for metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: focus on SDHB tumors. *Horm Metab Res* 2013;45:
- [98] Steinsapir J, Carr A, Prisant LM, Bransome E. Metyrosine and pheochromocytoma. *Arch Intern Med* 1997;157:901–6.
- [99] NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). *NIH Consens State Sci Statements* 2002;19:1-25.
- [100] Terzolo M., Stigliano A., Chiodini I., Loli P., Furlani L., Arnaldi G., et al. AME position statement on adrenal incidentaloma *Eur J Endocrinol* 2011 ; 164 : 851-870.
- [101] Gauthier O. Les surrénalectomies par abord par voie laparoscopique : à propos de 35 cas. 2000.
- [102] PEIX I, PROYES C, DUBOST C. Voies d'abord des surrénales. *Endocrinologie chirurgicale de l'association française de chirurgie endocrinienne, MEDSI.* 1991:158-89.
- [103] Heintz A, Walgenbach S, Junginger T. Results of endoscopic retroperitoneal adrenalectomy. *Surgical endoscopy.* 1996;10(6):633-5
- [104] Lubikowski J, Kiedrowicz B, Szajko M, Andrysiak-Mamos E, Pynka S, Wojcicki M, et al. Laparoscopic adrenalectomy for functioning and non-functioning adrenal tumours. *Endokrynologia Polska.* 2011;62(6):512-6.
- [105] Hamdi Y. Tumeurs surrénaliennes profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif, service d'urologie CHU Mohammed VI Marrakech. 2012.
- [106] Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczik E, Petersenn S, et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy--results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery.* 2006;140(6):943-8; discussion 8-50
- [107] Mancini F, Mutter D, Peix JL, Chapuis Y, Henry JF, Proye C, et al. [Experiences with adrenalectomy in 1997. Apropos of 247 cases. A multicenter prospective study of the French-speaking Association of Endocrine Surgery]. *Chirurgie; memoires de l'Academie de chirurgie.* 1999;124(4):368-74.
- [108] Prinz RA. A comparison of laparoscopic and open adrenalectomies. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960).* 1995;130(5):489-92; discussion 92-4.
- [109] Young WF, Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* 2000;29(1):159-85, x.

MERCI