

Diagnostic des pathologies surrénaliennes : mise au point d'un incidentalome surrénalien

Adrenal disease diagnosis : management of adrenal incidentaloma

A.-S. Azzi et N. Driessens

Service d'Endocrinologie, Hôpital Erasme, ULB

RESUME

Les glandes surrénales assurent la synthèse d'une série d'hormones qui en cas d'hypo - ou d'hyper-sécrétion pathologique peuvent entraîner différentes manifestations cliniques. Outre ces dérèglements sécrétoires, les glandes surrénales peuvent être le siège du développement de tumeurs. Les incidentalomes sont de loin les pathologies surrénaliennes les plus fréquentes en clinique. Le défi de la mise au point consiste à définir si la lésion est bénigne ou maligne et sécrétante ou non-sécrétante afin d'orienter la prise en charge thérapeutique vers une option chirurgicale, un traitement médica-menteux ou un simple suivi clinique et/ou radio-logique. Plusieurs caractéristiques radiographi-ques permettent de prédire la nature bénigne ou maligne d'une lésion (taille et densité de la masse, contenu graisseux,...). Le carcinome surrénalien est un cancer rarissime, mais de pronostic tellement sombre qu'il est impératif d'exclure ce diagnostic. De même, si la plupart des incidentalomes sont non-sécrétants, il est important de s'assurer de l'absence d'un syndrome de Cushing, même infra-clinique ($\pm 10\%$ des incidentalomes) ou d'un phéochromocytome ($\pm 10\%$ des incidentalomes), hypersécrétions associées toutes deux à une incidence élevée de complications cardiovasculaires. On recommande donc une évaluation clinique minutieuse à la recherche de symptômes et signes en rapport avec une production excessive d'hormones surrénaliennes pour prescrire les dosages hormonaux appropriés. Enfin, l'indication opératoire sera guidée par la probabilité de malignité, la présence et le degré d'hypersécrétion mais aussi l'âge, l'état général et le choix du patient.

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 325-33

ABSTRACT

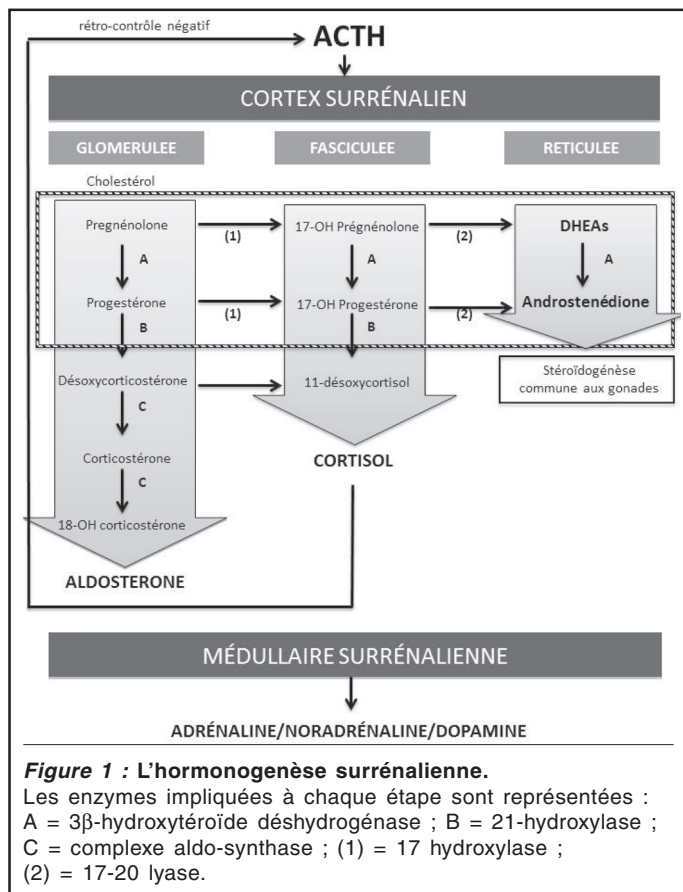
Adrenal glands are specialized in biosynthesis of several hormones correlated to different clinical phenotypes in case of excess or lack of production. In addition to secretion disorders, tumors, secreting or not, can take place in adrenal glands. Incidentalomas are the most common adrenal diseases in clinical practice. The challenge of the management is to determine whether the lesion is benign or malignant and secreting or not in order to direct therapeutic management towards surgical option, pharmacotherapy or clinical follow-up. Several radiographic characteristics allow to predict the benign or malignant nature of a lesion (size and density of the tumor, fat content,...). Adrenal carcinoma is a very rare cancer but should be excluded because its extremely poor prognosis. If most incidentalomas are non-secreting, it is important to ensure that there is no Cushing syndrome, even subclinical ($\pm 10\%$ of incidentalomas) or pheochromocytoma ($\pm 10\%$ of incidentalomas), pathologies associated with a higher incidence of cardiovascular complications. Careful clinical evaluation for symptoms and signs related to excessive adrenal hormones production is recommended to prescribe appropriate hormone assays. Finally, the surgical indication will be guided by the probability of malignancy, the presence and the degree of hypersecretion but also the age, the general health and the choice of the patient.

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 325-33

Key words : adrenal gland, incidentaloma

INTRODUCTION

Les glandes surrénales sont deux glandes endocrines de forme pyramidale situées dans le rétro-péritoine, juste au-dessus des reins. Elles sont composées de 2 couches : le cortex localisé sous la capsule (corticosurrénale) et la médullaire au centre (médullosurrénale). Ces 2 composantes fonctionnent comme 2 glandes endocrines indépendantes spécialisées dans la sécrétion d'hormones différentes (figure 1).



La corticosurrénale, qui compte pour 90 % du poids de la glande, a une origine embryonnaire commune avec les tissus gonadiques (primordium adrénogénital) et synthétise des stéroïdes (dont certains sont d'ailleurs communs avec ceux produits par les gonades) à partir du cholestérol, sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire et principalement de l'ACTH. Le cortex surrénalien est lui-même composé de 3 couches : la glomérulée, la fasciculée et la réticulée (de la surface vers la profondeur), également spécialisées dans la synthèse de stéroïdes différents. La glomérulée produit les minéralocorticoïdes dont le produit final, l'aldostérone, assure l'homéostasie hydro-sodée. La fasciculée, qui constitue 75 % du cortex surrénalien, synthétise le cortisol. Ce puissant glucocorticoïde est produit selon un rythme circadien (minimum de la production à minuit et maximum au petit matin entre 4 et 8 heures) et constitue un véritable régulateur métabolique permettant notamment de libérer de l'énergie à partir des réserves de l'organisme (en participant à la néoglucogénèse). Il nous permet de répondre au

" stress ", d'un point de vue biologique, en initiant des réactions d'adaptation de notre organisme pour maintenir l'équilibre homéostatique et supporter les conséquences d'une agression au sens large (chirurgie, trauma, infection, ...). La réticulée constitue une source de précurseurs d'androgènes (DHEAs et Androsténédione) qui pourront être convertis au niveau des tissus périphériques, principalement dans les graisses en testostérone, androgène le plus puissant.

La médullosurrénale, dérivée des cellules des crêtes neurales, est principalement composée de cellules chromaffines. On peut la considérer comme un ganglion modifié du système ortho-sympathique. Tout comme les neurones, elle produit des catécholamines (adrénaline et noradrénaline) sous le contrôle du noyau du tractus solitaire (NTS) qui, intégrant des informations en provenance de barorécepteurs, assure ainsi la régulation de la pression artérielle (circuit baroréflexe). L'action du NTS est également modulée par le système limbique impliqué dans les réactions de " stress ", y compris émotionnel. En effet, lors de fortes émotions ou d'hypoglycémie par exemple, des concentrations massives d'adrénaline sont libérées (" décharge d'adrénaline "), nous permettant de faire face à un danger (augmentation du rythme cardiaque, du débit sanguin, ...).

LES PATHOLOGIES SURRÉNALIENNES

Les pathologies surrénaliennes peuvent provenir d'un dérèglement de l'une de ces sécrétions hormonales (syndromes d'hyper- et d'hypo-sécrétion) ou du développement d'une hyperplasie ou d'une tumeur qui, en fonction de son origine, pourra être associée ou non à un trouble d'une ou plusieurs sécrétions hormonales (tableau 1).

Les insuffisances surrénaliennes sont classées en: (a) primaires lorsque le défaut de synthèse se situe au niveau surrénalien; (b) secondaires lorsque c'est la commande hypothalamo-hypophysaire qui est défaillante et; (c) tertiaires lorsque l'insuffisance découle d'une mise au repos de l'axe hypothalamo-hypophysaire suite à l'usage chronique de glucocorticoïdes à doses supra-physiologiques (rétro-contrôle négatif physiologique). Le diagnostic d'insuffisance surrénalienne sera évoqué en présence d'une fatigue majeure accompagnée d'une perte pondérale, d'hypotension artérielle orthostatique, de troubles digestifs, etc. La clinique des différents syndromes d'hyper-sécrétion (cortisol, aldostérone, androgènes, catécholamines) sera abordée plus loin.

Les " fortuitomes " ou plus communément, les incidentalomes, sont de loin les pathologies surrénaliennes les plus fréquentes. Par définition, un incidentalome est une masse asymptomatique de plus de 1 cm de diamètre découverte à l'occasion d'une imagerie faite pour une autre raison. En effet, les découvertes radiologiques " accidentelles " de masses surrénaliennes asymptomatiques sont fréquentes. Dans les séries d'autopsie, on estime leur prévalence à 2 %

Tableau 1 : Les pathologies surrénaliennes.

Pathologies surrénaliennes	
Anomalies de la sécrétion hormonale	
•	Insuffisances surrénaliennes (primaires) Auto-immunes (maladie d'Addison) Post-infectieuses Infiltratives (sarcoïdose, métastases) Post-hémorragiques Post-chirurgicales (surrénalectomie bilatérale) Post-chimiothérapie Génétiques (mutations) Hyperplasie congénitale des surrénales (blocs enzymatiques " complets ")
•	Insuffisances surrénaliennes (secondaires) Macro-adénomes hypophysaires (déficit corticotrope) Post-chirurgie de l'hypophyse Post-radiothérapie de l'hypophyse/hypothalamus Post- hémorragie de l'hypophyse Auto-immunes, post-infectieuses, infiltratives Génétiques Autres
•	Syndromes d'hypersécrétion Syndrome de Cushing (cortisol) Hyperaldostéronisme primaire (aldostérone) Hyperandrogénie (DHEAs) (+ blocs enzymatiques surrénaliens)
Tumeurs (sécrétantes ou non)	
•	Adénomes bénins
•	Carcinomes (cortico-surrénales)
•	Phéochromocytomes
•	Myélolipomes
•	Kystes
•	Métastases
•	Tumeurs neuronales
•	Autres

(sans différence entre les sexes) et celle-ci augmente avec l'âge pour atteindre 7 % dans les séries d'imageries abdominales chez les sujets âgés de plus de 70 ans¹. La présentation bilatérale n'est pas exceptionnelle puisqu'elle représente 10 à 15 % des cas². La plupart du temps, les incidentalomes surrénaliens correspondent à des adénomes, développés à partir de la corticosurrénale, de nature bénigne (90 % des cas) et non-sécrétants, pour lesquels il n'y a pas d'indication opératoire. L'exploration des incidentalomes surrénaliens n'en demeure pas moins un problème majeur de santé publique en termes de coût, en raison de leur prévalence élevée et de la complexité du bilan à réaliser avant de pouvoir conclure à l'absence d'indication opératoire. Les autres diagnostics les plus fréquents incluent les adénomes cortico-sécrétant, les phéochromocytomes, les carcinomes surrénaliens et les métastases surrénaliennes.

La suite de l'article va se focaliser sur la mise au point d'un incidentalome surrénalien, en abordant les 2 aspects (sécrétion et tumeur) des pathologies surrénaliennes qui se recouvrent largement.

MISE AU POINT D'UN INCIDENTALOME SURRENALIEN

Afin d'orienter la mise au point et le suivi de ces découvertes fortuites, de nouvelles recommandations viennent d'être publiées³. Ces recommandations apportent une réponse aux principales questions des cliniciens: (a) Comment évaluer le risque de malignité ? (b) Comment évaluer le caractère hyper-sécrétoire de la tumeur ? (c) Comment faut-il suivre les patients qui ont une faible sécrétion autonome de cortisol (" syndrome de Cushing infra-clinique ") ? (d) Quel patient devrait bénéficier d'un traitement chirurgical, et par quelle technique ? (e) Quel est le suivi indiqué lorsqu'il n'y a pas d'indication d'exérèse chirurgicale de la surrénale ?

Comment évaluer le risque de malignité ?

Tout d'abord, même si les tumeurs malignes de la surrénale sont des pathologies extrêmement rares (incidence annuelle de 1/1.000.000 d'habitants pour le corticosurrénales), leur pronostic peut être dramatique et est en grande partie conditionné par la taille au moment du diagnostic. Il est donc impératif d'exclure un tel diagnostic devant la découverte d'une masse surrénalienne (tableau 2).

Tableau 2 : Les étiologies des incidentalomes surrénaliens.

Etiologie	Médiane (%)	Intervalle (%)
Adénome	80	33-96
Non-fonctionnel	75	71-84
Autonome cortico-sécrétant	12	1.0-29
Aldostérone-sécrétant	2.5	1.6-3.3
Corticosurrénales	8.0	1.2-11
Phéochromocytome	7.0	1.5-14
Métastase	5.0	0-18

Les fréquences des différentes étiologies sont exprimées en médiane avec l'intervalle de distribution minimum et maximum (adapté de ⁴). Un biais de sélection attribué à la nature des études et des populations sélectionnées est probable et peut causer une surestimation des causes malignes.

Au moment de la détection initiale d'une masse surrénalienne, il est primordial de vérifier une série de caractéristiques radiologiques qui orientent vers une nature maligne ou au contraire bénigne. Parmi les caractéristiques discriminantes, les plus importantes sont la taille de la masse, l'apparence et la densité sans contraste au CT-scanner, l'évaluation du contenu en graisse, les caractéristiques à l'IRM et, dans une moindre mesure, la vitesse d'élimination du produit de contraste.

Le **diamètre maximal de la masse** est un bon marqueur prédictif de malignité. En effet, les carcinomes surrénaliens sont dans 90 % des cas de plus de 4 cm

de diamètre lorsqu'ils sont découverts⁴. La survie à cinq ans est d'environ 16 % pour l'ensemble des carcinomes tandis qu'elle peut atteindre 42 % chez les patients atteints de tumeurs de plus petite taille (généralement non métastatiques). On a montré qu'un seuil de 4 cm permettait de distinguer les tumeurs bénignes des tumeurs malignes avec la meilleure sensibilité (93 %)⁵. Cependant, la taille de la masse surrénalienne ne doit pas être utilisée comme seul paramètre pour guider le traitement. Les autres caractéristiques radiographiques et la croissance au cours du temps ont également une forte valeur prédictive.

La **densité de la masse** qui peut être mesurée au CT (exprimée en unités Hounsfield ; UH) ou à l'IRM est un bon reflet du contenu lipidique. Plus une masse est riche en graisse, plus faible est le risque qu'elle soit maligne. Au CT, la densité " à blanc " (sans produit de contraste) de la graisse est comprise entre - 20 et - 150 UH. Si une masse surrénalienne présente une densité de ≤ 10 UH, que son contenu est homogène et que ses bords sont réguliers, la probabilité qu'il s'agisse d'un adénome bénin avoisine les 100 %⁶. Toutefois, jusqu'à 30 % des adénomes ne contiennent que de faibles quantités de lipides et ont une densité plus élevée. Néanmoins, si la densité est ≤ 20 UH et que la taille n'excède pas 4 cm, on peut également exclure une lésion non-adénomateuse dans 100 % des cas⁷.

Le contenu en lipides peut également être évalué à l'IRM en comparant les phases. Une perte de signal en opposition de phase sera typique d'un adénome riche en graisse⁸.

La **vitesse d'élimination du produit de contraste** (" wash-out ") nous renseigne aussi sur la nature de la masse. Le wash-out des adénomes est généralement plus rapide que celui des lésions non-adénomateuses⁷. Bien que le temps de wash-out ne prédise ni la fonction hormonale ni la pathologie sous-

jacente, un wash-out, mesuré 10 minutes après l'injection du produit de contraste, de moins de 50 % doit être considéré comme suspect⁴.

Bien que la TDM soit la procédure d'imagerie surrénalienne recommandée dans la plupart des cas, le **signal à l'IRM** a des avantages dans certaines situations cliniques comme le phéochromocytome habituellement hypo-intense en pondération T1 et hyper-intense en pondération T2.

Enfin, la **tomographie par émission de positrons** (TEP) au fludeoxyglucose F 18 (FDG) a une très grande sensibilité pour la détection d'une tumeur maligne et pourra apporter des éléments utiles dans le cadre d'un bilan d'extension⁴ (tableau 3).

Afin d'éviter un suivi lourd et coûteux chez les personnes atteintes d'une maladie bénigne, il n'est pas recommandé de faire une imagerie avec injection de produit de contraste si la masse est homogène et riche en lipides (en faveur d'une nature bénigne). Si sa densité sans contraste au CT est < 10 UH et que celle-ci ne dépasse pas 4 cm, aucune imagerie complémentaire n'est recommandée. En cas de doute sur la nature bénigne de la lésion et en l'absence d'évidence biologique pour un syndrome d'hyper-sécrétion (cortisol, aldostérone, stéroïdes sexuels, catécholamines), il faut envisager trois options en concertation pluridisciplinaire d'experts en tenant compte de l'histoire clinique, mais aussi de l'âge du patient et des cas particuliers de patients porteurs de mutations prédisposantes au développement de tumeurs surrénaliennes par exemple : (a) imagerie complémentaire par une autre modalité dans les meilleurs délais (par exemple: TEP-FDG) - (b) contrôle d'imagerie (CT ou IRM sans contraste) dans un intervalle de 6 à 12 mois (pour évaluer la pente de croissance de la lésion et / ou des changements morphologiques) - (c) chirurgie d'exérèse sans délais supplémentaire. La biopsie surrénalienne à visée diagnostique n'est pas

Tableau 3 : Les caractéristiques radiologiques des incidentalomes surrénaliens.

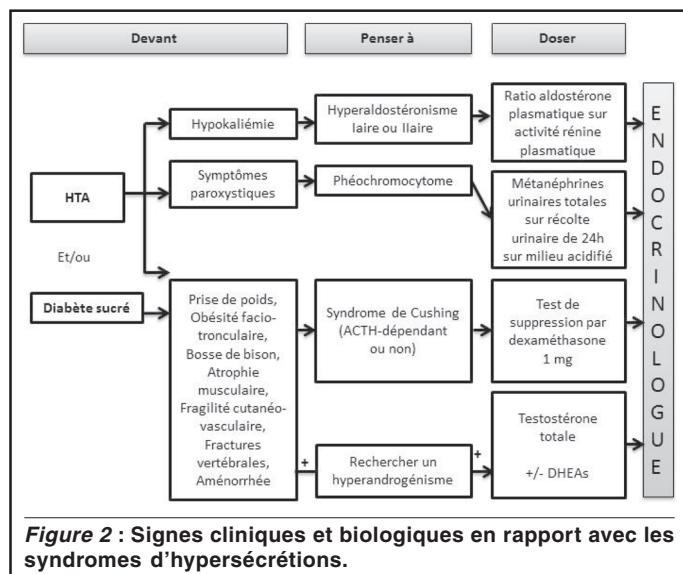
	Adénome surrénalien	Carcinome Surrénalien ou corticosurrénalome
Taille	Le plus souvent < 4 cm	Le plus souvent > 4 cm
Aspect général	Forme arrondie, Contenu homogène, Contours réguliers	Invasion et nécrose, Contenu hétérogène, Contours irréguliers
Densité au CT scan	Faible (< 20 UH) < 10 UH = adénome	Elevée le plus souvent (> 30 UH)
Contenu lipidique	+++ (riche)	+/- (faible)
Vitesse d'élimination du produit de contraste	Rapide (> 50 % après 10 minutes)	Lent (< 50 % après 10 minutes)
Signal IRM	Iso-intense en T1 et T2 Contenu riche en graisses	Hypo-intense en T1 Hyper-intense en T2 Contenu pauvre en graisses
TEP-FDG	Pas de captation du traceur (-)	Captation du traceur (+)

Une série de caractéristiques radiologiques permettent d'orienter l'étiologie de l'incidentalome vers une origine bénigne (adénome) ou maligne (carcinome/phéochromocytome/métastase). UH : Unités Hounsfield.

recommandée en dehors d'une histoire de malignité extra-surrénalienne connue puisqu'elle ne peut distinguer une masse surrénalienne bénigne d'un carcinome surrénalien. En revanche, elle fait la différence entre du tissu surrénalien et métastatique. Une biopsie n'est permise qu'après avoir exclu un phéochromocytome par des tests biochimiques.

Comment évaluer les sécrétions hormonales ?

La plupart des incidentalomes sont non-sécrétants (non-fonctionnels). De 10 à 15 % d'entre eux sécrètent des hormones en excès, le plus souvent du cortisol. Avant de demander des dosages hormonaux, on recommande une évaluation clinique minutieuse à la recherche de symptômes et signes en rapport avec une production excessive d'hormones surrénaliennes (figure 2)⁴.



En effet, la clinique orientera le choix approprié des tests de détection. Cependant, le syndrome de Cushing infra-clinique et le phéochromocytome étant suffisamment communs, il faudra les exclure devant tout incidentalome surrénalien. L'hypertension artérielle et les troubles du métabolisme glucidique sont les 2 principaux points d'entrée qui orientent vers une étiologie particulière et un choix adéquat des tests de dépistage ou de confirmation.

Un syndrome d'hypersécrétion en cortisol (*Cushing*) peut se manifester de diverses manières : prise pondérale avec obésité facio-tronculaire, visage lunaire, bosse de bison, comblement des creux sus-claviculaires, atrophie et faiblesse des muscles des ceintures, vergetures pourpres, fragilité cutanéovasculaires avec hématomes et peau fine " en feuille de papier à cigarette ", fractures vertébrales, hirsutisme, acné, oligo-ménorrhée ou aménorrhée secondaire, dyslipidémie, HTA, diabète sucré, etc.

L'hypersécrétion d'aldostérone sera toujours associée à une hypertension artérielle. L'hypertension artérielle du syndrome de Conn est typiquement modérée à sévère (TA systolique > 160 mmHg,

TA diastolique > 100 mmHg) ou résistante au traitement (TA systolique > 140 mmHg et TA diastolique > 90 mmHg en dépit de l'utilisation de 3 anti-hypertenseurs), ou s'aggrave rapidement. Elle n'est pas toujours accompagnée d'hypokaliémie. Si un adénome surrénalien est découvert dans le cadre d'un bilan d'hypertension artérielle, on ne parlera plus d'incidentalome.

L'hypersécrétion d'androgènes se manifeste différemment selon qu'il s'agit d'un enfant ou d'une femme : l'enfant développera une puberté précoce ; la femme pré-ménopausée consultera pour des plaintes d'hirsutisme, d'acné, d'alopécie, d'hyperséborrhée ou des troubles du cycle menstruel ; la femme ménopausée présentera des métrorragies. Une clinique rapidement progressive et/ou des signes de virilisation (hypertrophie du clitoris, raucité de la voix) doivent évoquer une étiologie tumorale (surrénalienne ou ovarienne). Chez l'homme, une " masculinisation " passera le plus souvent inaperçue.

Afin de ne pas méconnaître une sécrétion excessive en cortisol (même faible) qui est associée à une incidence plus élevée d'événements cardiovasculaires⁹, un test de suppression par la dexaméthasone est recommandé pour tout incidentalome surrénalien mis en évidence. Le taux plasmatique de cortisol mesuré matinalement après la prise de 1 mg de dexaméthasone la veille à minuit devra être interprété comme une variable continue :

- un taux inférieur à 50 nmol/L ($\leq 1,8 \mu\text{g/dL}$) permet d'exclure une sécrétion autonome de cortisol ;
- un taux supérieur à 138 nmol/L ($> 5,0 \mu\text{g/dL}$) est considéré comme une preuve de " sécrétion autonome de cortisol " ;
- un taux compris entre 51 et 138 nmol/L ($1,9 \text{ à } 5,0 \mu\text{g/dL}$) doit faire suspecter une " sécrétion autonome de cortisol " ; dans ce cas, des tests biochimiques supplémentaires pour confirmer l'autonomie sécrétoire du cortisol et évaluer le degré de celui-ci pourraient être nécessaires (étude du rythme circadien, cortisol libre urinaire de 24h, test de suppression long par la dexaméthasone).

Comment faut-il suivre les patients qui ont une faible sécrétion autonome de cortisol (" syndrome de Cushing infra-clinique ") ?

Il faut savoir que la probabilité qu'un individu porteur d'un adénome à faible sécrétion de cortisol développe un syndrome de Cushing franc est faible⁹. Chez les patients présentant un syndrome de Cushing infra-clinique, il est important de rechercher une hypertension artérielle, un diabète de type 2 ou une fracture vertébrale asymptomatique afin de leur offrir un traitement approprié à ces complications spécifiques.

Les phéochromocytomes représentent $\pm 10 \%$ des incidentalomes surrénaliens (jusqu'à 30 % dans certaines séries). Ils peuvent être totalement silencieux cliniquement (10 % des patients sont asymptomatiques et 6 % normo-tendus). Seuls 10 % des patients

présentent la triade classique de Menard : céphalées pulsatiles, sueurs " froides " profuses, palpitations cardiaques et tachycardie. Il faut considérer ceux-ci comme des tumeurs à potentiel malin (10 % d'entre elles)¹⁰. Pour ces raisons, on recommande d'exclure ce diagnostic en mesurant les métanéphrines urinaires totales (idéalement par 3 récoltes urinaires indépendantes de 24h et sur milieu acide pour éviter toute dégradation et sous-estimation) ou les fractions libres plasmatiques. Cependant, la mesure des catécholamines et métanéphrines urinaires totales de 24 heures génère moins de résultats faussement positifs que les dosages plasmatiques (spécificité de 98 % contre 85 %)¹¹. Le dosage des métanéphrines libres plasmatiques peut être préféré chez les patients à haut risque dans le cadre d'un screening (syndrome endocrinien familial). On retient le diagnostic biochimique de phéochromocytome pour des valeurs de catécholamines (adrénaline, noradrénaline) ou (nor)métanéphrines (métabolites des catécholamines) urinaires à plus de 2 fois les valeurs supérieures de la normale. Les dosages des catécholamines et (nor)métanéphrines urinaires ne sont que très peu influencés par le régime alimentaire. En revanche, l'usage de bêta-bloquants ou le syndrome d'apnée du sommeil peut les surestimer.

Chez les patients hypertendus, de surcroît si une hypokaliémie est présente et inexplicée, le rapport de l'aldostérone sur la rénine permettra d'exclure un hyperaldostéronisme primaire (adénome de Conn)¹². De nombreuses conditions (les médicaments mais également la kaliémie, l'apport en sel, l'âge et la fonction rénale) pouvant interférer avec ce rapport, celui-ci devra être interprété avec précaution. Les adénomes de Conn (aldostéronomes) sont souvent de plus petite taille et causent toujours une hypertension artérielle (1 % des incidentalomes surrénaliens).

Les stéroïdes sexuels (testostérone totale, oestradiol) et leurs précurseurs (DHEAs et androstènedione) doivent être dosés en présence de signes cliniques évocateurs d'une tumeur virilisante et lorsque l'imagerie est suggestive d'un carcinome surrénalien. Des taux de testostérone totale supérieurs à 2 fois les valeurs supérieures de la norme du laboratoire (d'autant plus s'il s'agit d'une femme ménopausée) doivent évoquer un diagnostic de tumeur androgéno-sécrétante. Ces tumeurs (quelles soient d'origine surrénaliennes ou ovariennes) sont caractérisées par une clinique de virilisation récente (le plus souvent quelques semaines ou mois) et rapidement progressive. Les carcinomes de la corticosurrénale (corticosurrénalomes) sont des tumeurs malignes extrêmement agressives et de très mauvais pronostic (survie à 5 ans de 0 à 15 %). Elles sont sécrétantes dans la majorité des cas (\pm 70 % des cas) et le plus souvent multi-sécrétantes (cortisol et androgènes) provoquant une clinique de syndrome de Cushing (également rapidement progressive) et de virilisation. Par ailleurs, parmi les androgènes (testostérone, androstènedione, DHEAs), le meilleur prédicteur de tumeur virilisante (surrénalienne ou ovarienne) est la testostérone totale.

Le DHEAs isolément n'a qu'une faible valeur prédictive de tumeur (chevauchement important entre les causes tumorales ou non)¹³.

Indication chirurgicale, pour quel patient et comment ?

L'indication opératoire sera guidée par la probabilité de malignité, la présence et le degré d'hyper-sécrétion mais aussi l'âge, l'état général et le choix du patient.

La surrénalectomie unilatérale est le traitement de première intention des tumeurs surrénaliennes unilatérales responsables d'une sécrétion hormonale cliniquement significative. Tous les patients atteints d'un phéochromocytome ou d'un corticosurrénalome documentés doivent bénéficier d'une intervention chirurgicale dans un délai rapide pour éviter une progression tumorale locale ou à distance mais aussi pour éviter des complications cardio-vasculaires graves liées aux hypersécrétions non traitées et prolongées (catécholamines, cortisol). La chirurgie est également considérée comme la meilleure option thérapeutique en présence d'un aldostéronome. Lorsqu'il y a un syndrome de Cushing (clinique ou infra-clinique), l'option chirurgicale ne sera envisagée qu'après confirmation du caractère " ACTH-indépendant " de la sécrétion de cortisol, autrement dit, de son origine surrénalienne et non hypophysaire (" ACTH-dépendante "). Chez les patients présentant un syndrome de Cushing infra-clinique, la surrénalectomie sera discutée au cas par cas lorsqu'il s'agit d'adénomes bénins mais à risque de comorbidités à moyen et long terme liées à une hyper-sécrétion prolongée de cortisol. L'âge, le degré d'hypercorticisme, l'état général, les comorbidités sont autant de paramètres dont il faut tenir compte. Il est raisonnable de proposer une solution chirurgicale chez les patients de moins de 40 ans.

En ce qui concerne les imageries suspectes ou de taille supérieure à 4 cm, même si la spécificité de ce seuil de 4 cm reste faible (76 % des masses de plus de 4 cm de diamètre sont bénignes), on recommande, en particulier chez les sujets jeunes, une exérèse chirurgicale étant donné le rôle du stade tumoral dans le pronostic des carcinomes.

A titre d'exemple, on conseillerait la chirurgie pour un incidentalome hypodense, uniforme de 9 UH et de 3 cm chez une jeune femme de 23 ans, alors qu'on proposerait plutôt un suivi par imagerie à une femme de 83 ans chez qui l'incidentalome hypodense uniforme de 9 UH mesurerait 4 cm.

Pour les myélolipomes qui sont des tumeurs bénignes principalement composées de graisse (densité sans contraste très négative) et non fonctionnelles, on recommande un suivi car ils peuvent se développer au cours du temps. Leur résection est préférable si la taille dépasse 6 cm de diamètre.

En toute logique, la chirurgie n'est pas indiquée

chez les patients présentant une masse surrenalienne unilatérale asymptomatique, non fonctionnelle, de petite taille, de surcroît aux caractéristiques bénignes évidentes sur les imageries.

L'abord chirurgical par laparoscopie est préférable mais le choix de la technique est laissé à l'appréciation du chirurgien, notamment pour les tumeurs de grandes tailles (arbitrairement définies par un diamètre de plus de 6 cm) ou en cas d'invasion loco-régionale. La surrenalectomie par coelioscopie plutôt qu'à ciel ouvert (laparotomie), est associée à de moindres douleurs et saignements, une réduction de la durée d'hospitalisation et une récupération plus rapide.

Un traitement péri-opératoire de substitution par des glucocorticoïdes (hydrocortisone par voie intraveineuse) aux doses de " stress chirurgical majeur " est préconisé chez tous les patients qui ne suppriment pas parfaitement leur sécrétion de cortisol après la prise de minuit de 1 mg de dexaméthasone (cortisol supérieur à 50 nmol/L)¹⁴. En effet, l'autonomisation de la sécrétion du cortisol par la tumeur implique que la glande surrenale saine est mise au repos et n'est plus capable de riposter au stress que représente l'intervention, exposant dès lors le patient à un risque de crise d'insuffisance surrenalienne aiguë voire de décès au moment de l'intervention ou en période post-opératoire précoce¹⁵.

Concernant la préparation à la chirurgie des phéochromocytomes, la tension artérielle devrait idéalement être contrôlée au moins 7 voire 14 jours avant l'intervention. Les α -bloquants seront les anti-hypertenseurs de premier choix, surtout si la tumeur est sécrétante. Par ailleurs, un régime plutôt riche en sel est recommandé avant l'intervention afin d'éviter les hypotensions artérielles sévères après résection tumorale (liées à une baisse très importante et brutale des taux de catécholamines). Enfin, il faut éviter le sport ou l'utilisation d'anti-émétiques, tel le métoclopramide, qui peuvent favoriser les décharges adrénérgiques¹⁶.

Quel suivi proposer lorsqu'il n'y a pas d'indication chirurgicale ?

L'intérêt de réaliser un bilan initial complet réside dans le fait qu'on ne recommande plus d'imagerie supplémentaire lorsque la masse surrenalienne est unilatérale, de moins de 4 cm de diamètre avec des caractéristiques bénignes claires sur les imageries (voir *supra*)³. De plus, en l'absence d'apparition de signes cliniques suggestifs d'un syndrome d'hyper-sécrétion hormonale (par exemple, hypertension artérielle et diabète de type 2) ou d'une aggravation de ceux-ci, on ne recommande plus de répéter le bilan hormonal³. Par contre, lorsque la nature de la masse reste indéterminée et qu'une option chirurgicale n'a pas été retenue d'emblée, il est conseillé de contrôler l'imagerie sans contraste (CT-scanner ou IRM) après 6 à 12 mois afin d'objectiver une éventuelle croissance. Si la lésion augmente de plus de 20 % (en plus d'une augmentation

d'au moins 5 mm du diamètre maximal), une exérèse est recommandée. Si la croissance de la lésion est inférieure à ce seuil, on propose de faire une imagerie supplémentaire après 6 à 12 mois³.

Chez les patients avec une faible sécrétion autonome de cortisol sans signes cliniques patents d'hypercorticisme, on suggère de vérifier annuellement l'apparition de nouvelles comorbidités associées et de réévaluer le bénéfice potentiel d'une surrenalectomie³. Il est important de préciser que ces recommandations plus récentes sur le suivi des incidentalomes surrenaliens reposent sur de faibles niveaux d'évidence en raison de l'absence d'études prospectives sur la fréquence optimale, la durée et le coût-bénéfice du suivi. Elles ont par contre le mérite de tenir compte des risques liés à une irradiation répétée et au coût que représente le suivi d'un incidentalome en termes d'imagerie et de bilans biologiques. Pour ces raisons, les auteurs insistent fortement sur le fait que toutes ces décisions doivent être prises par des équipes pluridisciplinaires composées d'experts, ce qui n'est pas toujours praticable. Il est donc raisonnable, même en présence d'un incidentalome surrenalien unilatéral, non fonctionnel, de moins de 4 cm de diamètre avec des caractéristiques bénignes claires sur les imageries, de prévoir au moins une imagerie de contrôle au cours du suivi (à 12 ou 24 mois par exemple) afin de s'assurer de la non-évolutivité d'une lésion (surtout si le sujet est plutôt jeune) et de pouvoir réorienter le patient vers une équipe composée d'experts en cas de doute sur l'indication opératoire (figure 3).

CIRCONSTANCES PARTICULIERES

Les incidentalomes bilatéraux

On recommande la même démarche que pour un incidentalome unilatéral : évaluation des potentiels malin et fonctionnel et des comorbidités liées à une sécrétion autonome de cortisol (2 fois plus de syndromes de Cushing infra-cliniques en cas de lésions bilatérales). A la différence des masses unilatérales, les sécrétions peuvent être uni- ou bilatérales et uniques ou multiples, ce qui rendra l'interprétation des tests encore plus difficile. Pour ces raisons, on oriente d'emblée ces patients vers un endocrino-logue. De plus, certaines situations nécessiteront des tests spécifiques supplémentaires pour l'établissement d'un diagnostic. En cas d'indication chirurgicale, il est recommandé de ne pas mettre le patient en insuffisance surrenalienne définitive (surrenalectomie bilatérale) en pratiquant une surrenalectomie unilatérale de la lésion sécrétante dominante (y compris en termes de comorbidités cliniques si les sécrétions sont multiples). En dehors des situations de sécrétions hormonales multiples par des tumeurs malignes, il faudra mettre en balance les avantages et inconvénients d'une chirurgie par rapport à ceux d'un traitement médicamenteux. Ces choix thérapeutiques devraient donc être réservés à des équipes multidisciplinaires spécialisées.

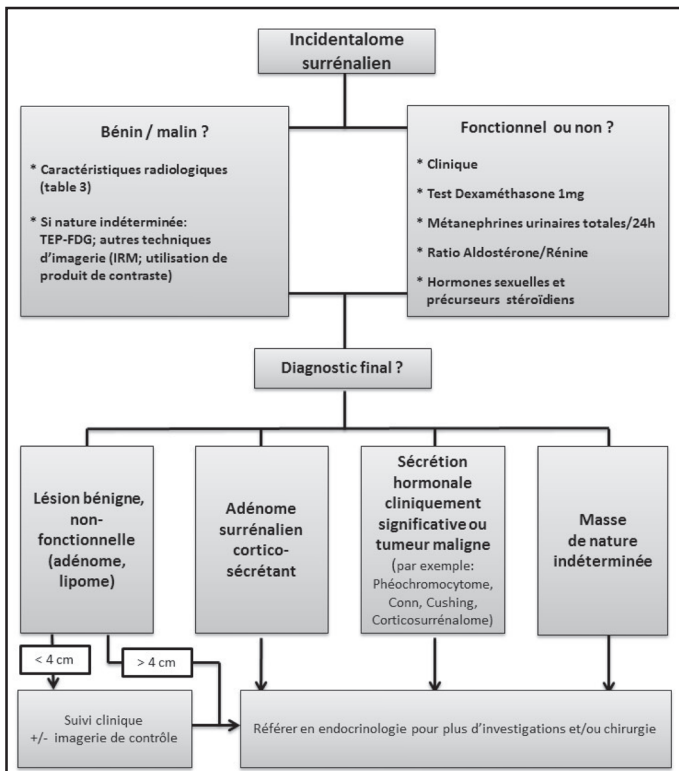


Figure 3 : Algorithme de prise en charge d'un incidentalome surrénalien.

L'indication opératoire sera guidée par la probabilité de malignité, la présence et le degré d'hypersécrétion mais aussi l'âge, l'état général et le choix du patient. En présence d'une lésion unilatérale, bénigne, non-fonctionnelle, de taille < 4 cm de diamètre, il est raisonnable de prévoir au moins une imagerie de contrôle au cours du suivi (à 12 ou 24 mois par exemple) afin de s'assurer de la non-évolutivité d'une lésion (surtout si le sujet est plutôt jeune) et de pouvoir réorienter le patient vers une équipe composée d'experts en cas de doute sur l'indication opératoire.

Les sujets jeunes

La prise en charge doit être une urgence chez les enfants, les adolescents, les femmes enceintes et les adultes de moins de 40 ans, en raison d'une plus grande probabilité de malignité. En cas de nécessité d'un suivi par imagerie, l'IRM est préférée au CT-scanner.

Les sujets aux antécédents de tumeur extra-surrénalienne

Même en cas de malignité antérieure, on recommande la même démarche que pour un incidentalome unilatéral. Si la nature de l'incidentalome surrénalien est indéterminée, on conseille un suivi par imagerie selon les mêmes modalités qu'en l'absence d'antécédent de tumeur extra-surrénalienne (afin d'établir une pente de croissance). La TEP-FDG est une bonne alternative au suivi par imagerie conventionnelle par CT ou IRM dans la mesure où elle apporte également des informations sur une extension possible. Une résection chirurgicale ou une biopsie peuvent également être considérées. Par ailleurs, si la masse surrénalienne est de nature indéterminée, un dosage plasmatique ou urinaire des métanéphrines est recommandé pour exclure un diagnostic de phéochromocytome. Enfin, l'évaluation de la fonction

surrénalienne résiduelle (insuffisance en cortisol) ne doit pas être négligée chez les patients présentant de grandes métastases surrénaliennes bilatérales.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

- Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2003;149 (4):273-85.
- Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A *et al.* A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *JCEM.* 2000;85:637-44.
- Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A *et al.* Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;175:1-34.
- Young WF. The incidentally discovered adrenal mass. *NEJM.* 2007; 356(6):601.
- Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A *et al.* A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *JCEM.* 2000;85(2):637.
- Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA *et al.* Management of the clinically inapparent adrenal mass (" incidentaloma "). *Ann Intern Med.* 2003;138(5):424.
- Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM, Motta-Ramirez G, Bogabathina H, Levin HS *et al.* Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience. *JCEM.* 2005;90(2):871.
- Israel GM, Korobkin M, Wang C, Hecht EN, Krinsky GA. Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(1):215.
- Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, Casadio E, Rinaldi E, Giampalma E *et al.* Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *The Lancet.* 2014;2(5):396-405.
- Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, Tuschy U, Wallaschofski H, Fassnacht M. Frequent incidental discovery of pheochromocytoma: data from a German cohort of 201 pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(2):355-61.
- Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-Hour urinary metanephrines and catecholamines. *JCEM.* 2003;88(2):553-8.
- Montori VM, Young WF. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism: a systematic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31:619-32.
- Kaltsas G, Isidori AM, Kola BP, Skelly RH, Chew SL, Jenkins PJ *et al.* The value of the low-dose dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of hyperandrogenism in women. *JCEM.* 2003;88(6):2634-43.

14. Addison's Disease self-help group. (Consulté le 19/06/2017). Surgical guidelines for Addison's disease and other forms of adrenal insufficiency [Internet]. <http://www.addisons.org.uk/surgery>
15. McLeod MK, Thompson NW, Gross MD, Bondeson AG, Bondeson L. Sub-clinical Cushing's syndrome in patients with adrenal gland incidentalomas: pitfalls in diagnosis and management. *Am Surg.* 1990;56:398-403.
16. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SKG, Hassan Murad M *et al.* Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *JCEM.* 2014;99(6):1915-42.

Correspondance et tirés à part :

N. DRIESSENS
Hôpital Erasme
Service d'Endocrinologie
Route de Lennik, 808
1070 Bruxelles
E-mail : natacha.driessens@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 20 juin 2017 ; accepté dans sa version définitive le 11 juillet 2017.