

EXPLORATION ET PRISE EN CHARGE DES INCIDENTALOMES SURRENALIENS

Consensus d'experts de la Société Française d'Endocrinologie

S Bardet (1), J Bertherat (2), M Cazalda (3), O Chabre (4), B Dupas (5), E Hamoir (6), F Laurent (7), H Lefebvre (8), F Tenenbaum (9), V Rohmer (10), N Valli (11) et A Tabarin (12)

- 1) Médecine Nucléaire et Comité thyroïde, Centre François Baclesse ; 14021 CAEN
- 2) Service des Maladies Endocriniennes et Métaboliques Hôpital Cochin 27 rue du Fg-St-Jacques 75014 PARIS
- 3) Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Saint Antoine, 184 rue du Fbg St Antoine, 75571 Paris cedex 12
- 4) Endocrinologie CHU de Grenoble – BP 217 38043 GRENOBLE CEDEX
- 5) Service Central de Radiologie CHU de Nantes 1, place Alexis Ricordeau 44093 Nantes Cedex 01 ;
- 6) Service de chirurgie viscérale, endocrinienne et transplantation, CHU du Sart-Tilman, 35 4000 LIEGE Belgique
- 7) Unité d'Imagerie Thoracique et Cardiovasculaire Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque. CHU de Bordeaux, Avenue de Magellan 33604 PESSAC
- 8) Endocrinologie Hôpital de Bois Guillaume, CHU de Rouen Avenue Maréchal Juin 76230 BOIS GUILLAUME
- 9) Médecine Nucléaire Hôpital Cochin 27 rue du fg St Jacques 75014 Paris
- 10) Endocrinologie CHU d'Angers 4 rue Larrey 49033 ANGERS CEDEX
- 11) Médecine Nucléaire Hôpital Haut Lévêque CHU de Bordeaux Avenue de Magellan 33604 PESSAC ;
- 12) Endocrinologie Hôpital Haut Lévêque, CHU de Bordeaux, Avenue de Magellan 33604 PESSAC

Correspondance : Pr Antoine Tabarin, Endocrinologie Hôpital Haut Lévêque, CHU de Bordeaux, Avenue de Magellan 33604 PESSAC. antoine.tabarin@chu-bordeaux.fr

Résumé :

A la demande de la société française d'endocrinologie un panel d'expert endocrinologues, radiologues, médecins nucléaires, chirurgiens s'est constitué pour élaborer des recommandations quant à l'exploration et la prise en charge des incidentalomes surrenaliens. La méthodologie a reposé sur l'analyse systématique et critique de la littérature sur les thèmes de l'épidémiologie, l'histoire naturelle, l'exploration radiologique, l'exploration scintigraphique, l'exploration hormonale, les indications de la chirurgie et les modalités de surveillance des incidentalomes surrenaliens. Ce texte correspond aux recommandations du groupe d'expert validé par la Société Française d'Endocrinologie.

Summary:

The french society of endocrinology convened a multidisciplinary panel of endocrinologists, radiologists, nuclear physicians and surgeons to address the appropriate evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. The panel consulted a systematic review of medical literature on the following issues: epidemiology, natural history, radiological and scintigraphic evaluation, endocrine assessment, surgical management and appropriate follow-up. The following articles reports the recommendations of this expert panel on behalf of the French society of endocrinology.

A la demande du bureau de la SFE, un groupe de travail présidé par le Pr A Tabarin s'est constitué durant l'année 2006 pour élaborer des recommandations quant à l'exploration et la prise en charge des incidentalomes surrenaliens. Celles-ci ont été présentées lors d'une session du congrès de la SFE à Montpellier en octobre 2006. Le présent texte représente l'aboutissement de ce travail collaboratif à l'aune des données de la littérature revues jusqu'en 2007.

Les deux principaux problèmes soulevés par la découverte d'un incidentalome surrenalien sont l'indication de l'exérèse chirurgicale et, en l'absence d'intervention, les modalités et le rythme de la surveillance. L'indication opératoire est principalement conditionnée par la nature de la lésion, l'exérèse chirurgicale n'étant impérative qu'en cas de tumeur sécrétante et plus particulièrement de phéochromocytome ou de carcinome primitif. Comme détaillé ci-dessous, la prévalence de ces deux entités est très minoritaire au sein des incidentalomes surrenaliens. Une exérèse chirurgicale n'est donc justifiée que chez un petit nombre de patients et son indication doit reposer sur un bilan étiologique réalisé au préalable. Si une minorité d'incidentalomes surrenaliens sont justiciables d'une exérèse chirurgicale, est-il nécessaire de surveiller ceux qui sont laissés en place ? Comment et pendant combien de temps ? La réponse à ces questions repose sur la connaissance de l'histoire naturelle spontanée des incidentalomes surrenaliens. Malheureusement, les données disponibles actuellement dans la littérature n'offrent pas encore la perspective d'une attitude médicale « basée sur les preuves », notion clairement évoquée par les rédacteurs Nord-Américains du consensus du NIH¹. La démarche globale que nous exposerons ici est donc une démarche globale, fruit de la réflexion du groupe d'expert, élaborée à partir des données de la littérature et de leur expérience personnelle mais qui comporte nécessairement des données empiriques et interrogations.

Nous développerons ici essentiellement la stratégie paraclinique d'exploration et de suivi des incidentalomes surrenaliens. Nous insisterons néanmoins sur l'importance et l'obligation d'un interrogatoire et d'un examen clinique minutieux (recherche de pathologies familiales ou associées orientant vers un syndrome de prédisposition génétique aux tumeurs surrenaliennes, antécédents personnels de néoplasie, signes cliniques d'hyperfonctionnement cortico- ou médullo-surrenalien, signes d'insuffisance surrenalienne etc.)

A – GENERALITES

I - DEFINITIONS

Le terme « incidentalome » surrénalien est un néologisme désignant une masse surrénalienne découverte fortuitement lors d'un examen d'imagerie abdominale non motivé par l'exploration d'une pathologie surrénalienne. Cette définition exclut donc *de facto* l'exploration radiologique motivée des patients asymptomatiques porteurs d'un syndrome génétique de prédisposition aux tumeurs surrénaliennes ou l'imagerie abdominale réalisée dans le contexte du bilan d'extension d'une néoplasie extra-surrénalienne évolutive.

II - EPIDEMIOLOGIE

La prévalence des incidentalomes surrénaliens dans la littérature dépend de la taille retenue comme pathologique et de la nature de l'examen radiologique utilisé. Il apparaît légitime de ne retenir que les tumeurs de plus d'1 cm de grand axe, des lésions de plus petite taille étant peu susceptibles de correspondre à des entités délétères¹⁻⁴. Dans les séries nécropsiques, des incidentalomes surrénaliens sont retrouvés chez environ 2% des patients (1.0 à 8.7%) et la prévalence semble augmenter avec l'âge, l'existence d'une obésité, d'un diabète ou d'une hypertension artérielle. Dans les séries radiologiques, la prévalence des incidentalomes surrénaliens varie 0.3 à 4.4 % des patients ayant bénéficié d'un scanner abdominal (médiane 0.6%) et celle-ci augmente également avec l'âge^{2, 4, 5}. Dans environ 85% à 90% des cas, les incidentalomes surrénaliens sont unilatéraux.

III - ETIOLOGIES DES INCIDENTALOMES SURRENALIENS

Les incidentalomes surrénaliens répondent à de multiples étiologies (Table 1). Leur fréquence varie selon l'environnement dans lequel ont été explorés les patients.

1) Séries médicales, environnement endocrinologique ou de médecine interne : une compilation de la littérature incluant 3868 patients issus de séries non chirurgicales retrouve par ordre de fréquence décroissant un adénome corticosurrénalien non sécrétant (71%), un adénome cortisolique pauci-sécrétant ou « infraclinique » (cf infra) (7.9%) ; un phéochromocytome (5.6%), un carcinome primitif surrénalien (4.4%) ; des métastases (2.1%) ; un adénome de Conn (1.2%) et dans 8% des cas des lésions diverses (kystes, hémorragies, myelolipomes etc.)². Ces chiffres sont confirmés dans des séries multicentriques rétrospectives d'envergure menées dans un environnement médical, telle que la série multicentrique italienne incluant plus de 1000 patients⁶ et dans des séries prospectives réalisant une investigation systématique et standardisée des incidentalomes surrénaliens⁷. Enfin, dans des séries ayant méticuleusement exclu les patients aux antécédents néoplasique, les métastases isolées des glandes surrénales ne représentent que 0.4% des cas⁸.

2) Séries oncologiques : même si par définition, les masses découvertes dans le contexte du bilan d'extension d'une néoplasie extra-surrénalienne évolutive ne sont pas considérées comme des incidentalomes, un incidentalome surrénalien « authentique » peut être découvert chez un patient ayant un antécédent néoplasique. La lésion sera particulièrement suspecte d'être d'origine métastatique dans un contexte de mélanome, d'un lymphome, d'un cancer bronchique ou du sein et à un moindre degré d'un cancer du rein, des ovaires ou du colon. Chez ces patients, la prévalence des métastases varie de 45 à 73%^{2,4,5,9}. Cependant, le plus souvent l'atteinte surrénalienne est bilatérale et associée à d'autres métastases évidentes à l'imagerie. Dans une étude portant sur plus de 1600 patients porteurs de carcinomes de nature diverse, une tumeur surrénalienne était présente chez 5,8 % d'entre eux lors de leur présentation initiale mais celle-ci n'était radiologiquement isolée que dans 0,2 % des cas¹⁰.

B- IMAGERIE CONVENTIONNELLE DES INCIDENTALOMES SURRENALIENS

Celle-ci joue un rôle majeur dans l'enquête étiologique des incidentalomes.

I - Certaines lésions peu fréquentes présentent des signes caractéristiques en imagerie TDM et/ou IRM.

C'est le cas du myélolipome, le kyste et l'hématome surrénalien. Les hématomes peuvent être associés au stress d'une chirurgie, à un sepsis, une hypotension, ou plus souvent un traumatisme ou un cathétérisme, au syndrome des antiphospholipides, ces événements pouvant être méconnus et la lésion semblant alors de découverte fortuite. La densité spontanée élevée d'un hématome récent est caractéristique en TDM, mais cette hyperdensité décroît en quelques heures. Lors d'une suspicion clinique et en l'absence de densité caractéristique, un scanner à distance confirme le diagnostic en montrant la régression de l'hématome. En IRM, le signal en T1 et T2 reflétant la présence de méthémoglobine est également caractéristique mais persiste et peut permettre d'affirmer le diagnostic d'hématome.

Les myélolipomes sont des tumeurs bénignes composées d'éléments histologiques de la moelle osseuse. Ils ne sont pas sécrétants et la localisation surrénalienne de cette tumeur est la plus fréquente mais n'est pas exclusive. La présence de graisse mature, macroscopiquement visible qui caractérise ces tumeurs est dans la plupart de cas facilement reconnue sur les examens tomodensitométriques et les IRM, du fait d'une densité ou d'un signal caractéristique et permet d'affirmer le diagnostic avec certitude. Les calcifications sont visibles également dans plus de 20% des cas.

Les kystes surrénaliens sont rares. On distingue les kystes endothéliaux et épithéliaux parasitaires et post traumatiques. Ils peuvent être unis, ou plus rarement multi focaux. La densité spontanée est hydrique, mais l'élément caractéristique est l'absence complète de rehaussement de la

lésion après injection de produit de contraste. L'épaisseur de la paroi est le plus souvent inférieure à 3 mm, et cet élément doit être présent pour que la bénignité de la lésion puisse être affirmée.

II - Le plus souvent le problème posé est de différencier les adénomes corticosurrénaux bénins des carcinomes primitifs, phéochromocytomes et métastases.

Les critères tomодensitométriques et IRM permettent dans une certaine mesure cette différenciation.

1) Tomодensitométrie

a) Technique : La découverte fortuite d'une image surrénalienne anormale au cours d'un examen tomодensitométrique réalisé après injection, le plus souvent avec un délai de 60 à 90 sec après l'injection., appelé temps portal, impose de refaire des coupes sans injection qui sont indispensables à la caractérisation. L'analyse de la lésion est faite sur des coupes TDM de 3 à 5 mm d'épaisseur maximale, jointives, de préférence visualisées sur des plans de coupes multiples grâce à la technologie multicoupes aujourd'hui recommandée ¹¹. Celle-ci permet en effet de réaliser en temps réel des reconstructions multiplanaires qui lèvent le plus souvent le doute sur la réalité de l'existence d'une petite lésion surrénalienne que les seules coupes transversales ne permettent pas toujours d'affirmer. L'épaisseur de coupe doit être adaptée à la taille de la lésion pour éliminer tout problème de volume partiel dans les mesures. Une épaisseur de coupe de 5 mm est acceptable pour une lésion de 2 cm de diamètre, mais 3 mm ou moins est préférable pour les lésions plus petites. L'analyse dans des plans multiples permet aussi de diminuer la variabilité inter-observateurs. Le seuil de 1 cm qui est habituellement retenu pour la définition de l'incidentalome et d'une manière générale pour le diagnostic de masse surrénalienne tient compte de cette variabilité. L'augmentation de la résolution spatiale apportée par les coupes fines et les multiples plans d'analyse contribuera certainement à la prise en compte d'anomalies de plus petite taille. En l'état actuel de la technique et des connaissances, retenir le seuil de 1 cm est justifié par l'observation suivante: des anomalies mineures des surrénales < 1 cm, nodulation ou élargissement diffus, ne sont pas associées à un risque accru de métastases chez des sujets explorés dans un contexte néoplasique ³. La découverte d'une image anormale sur la surrénale controlatérale n'est pas rare et celle-ci doit donc être explorée attentivement, afin de faire porter l'analyse sur chacune des lésions. La dose d'irradiation délivrée en TDM n'est pas un obstacle à sa réalisation mais le principe d'irradiation minimale doit être à l'esprit surtout lorsqu'un suivi est envisagé.

Sur les coupes non injectées, la mesure densitométrique doit être effectuée sur une lésion non calcifiée, homogène, ce qui est habituellement le cas lorsqu'elle mesure moins de 2 cm de diamètre, mais est d'autant moins fréquent que la lésion est volumineuse. Elle doit être faite grâce à la mise en place d'une région d'intérêt (ROI) circulaire sur la coupe passant par le plus grand diamètre et incluant une surface d'au moins 1/2 à 2/3 du volume de la lésion. Cette méthode exclue les pixels les plus périphériques qui sont susceptibles de contenir du volume partiel avec la graisse environnante, et donc

fausser l'analyse densitométrique. La comparaison des mesures effectuée sur différents scanographes été rarement rapportée. Elle montre des différences minimales mais qui peuvent modifier la classification de certaines lésions dont les valeurs de densité sont proches des seuils¹².

L'analyse du rehaussement de la masse après injection doit être également bien codifiée sur le plan méthodologique. Il permet de calculer les paramètres du « wash out » qui traduit le relargage du produit de contraste iodé par la tumeur. L'injection de produit de contraste iodé doit être au minimum d'1 mg d'iode / kg et les acquisitions effectuées à 60-90 secondes, puis 10 à 15 minutes après l'injection. Les mesures de densité sont réalisées sur la même zone que sur les coupes sans injection et selon les mêmes principes. Les valeurs mesurées sont le pourcentage du « wash-out » absolu (WA) calculé par l'équation : $WA = [P - R / P - S] \times 100$ où P est la valeur du rehaussement à 60-90 sec (pic supposé du rehaussement), R la valeur de rehaussement retardé à 10 ou 15 min et S la densité mesurée sans injection. Le pourcentage de « wash-out » relatif $WR = P - R / P \times 100$. Ce dernier paramètre n'impose pas de connaître la valeur de la densité sans injection et la considère a priori comme égale à 0, ce qui n'est pas toujours exact mais a l'avantage de pouvoir être réalisé sur un examen réalisé uniquement après injection.

b) Critères d'imagerie permettant de différencier adénome et lésion non adénomateuse

Certains critères tomодensitométriques permettent de différencier adénomes des lésions non adénomateuses et d'éviter ainsi une cascade d'exams plus ou moins invasifs à des lésions bénignes. Il faut cependant souligner que la plupart des séries publiées sont rétrospectives et non contrôlées, que la reproductibilité des mesures densitométriques n'a pas été réellement évaluée et que le substratum anatomique et physiopathologique des caractéristiques tomодensitométriques a été relativement peu élucidé en dehors du fait que le contenu cellulaire lipidique des adénomes responsable d'une faible densité en TDM. Les résultats de ces études sont cependant concordants et permettent d'identifier des critères TDM de bénignité utilisables en pratique courante. Trois critères sont déterminants dans l'analyse TDM, la taille de la lésion, sa densité sans injection et l'étude du rehaussement tardif 10 à 15 minutes après injection qui permet de calculer le wash-out absolu et relatif. Ces trois paramètres sont accessibles en pratique au cours d'un seul examen.

La taille de la lésion est un paramètre important à considérer puisque au-delà de 6 cm, la proportion de tumeurs malignes est de 25%, alors qu'elle est de 6% pour les masses de 4 à 6 cm et de moins de 2% pour les masses de moins de 4 cm¹. La taille n'est cependant pas le seul argument à prendre en charge dans une stratégie de prise en charge et il faut rechercher les autres arguments en faveur de la bénignité. Bien souvent les tumeurs volumineuses sont nécrotiques en leur centre et/ou calcifiées, ce qui n'apporte aucun argument en faveur d'un quelconque diagnostic et rend caduque l'analyse densitométrique. Un problème parfois difficile dans les volumineuses lésions est de rattacher la tumeur à la surrenale qui peut être englobée dans une tumeur de la région. L'analyse des plans de coupes multiples en TDM et/ou IRM est essentielle pour résoudre les problèmes les plus difficiles mais il persiste des limites à l'imagerie de coupes.

La mesure densitométrique sans injection de produit de contraste est une technique fiable, permettant d'identifier de façon formelle les adénomes riches en lipides qui représentent environ 70% d'entre eux^{13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21}. Les différentes études effectuées permettent d'identifier un seuil de 10UH en dessous duquel la bénignité est quasi certaine (Tableau 2). Ce seuil de 10UH garantit une sécurité diagnostique si l'on veut tenir compte des variations minimales de mesures en fonction de scanner. En rassemblant les résultats de 10 séries, Boland *et al* retrouvent une sensibilité de 71% et une spécificité de 98% pour le diagnostic d'adénome avec une densité de 10UH ou moins²². Les mesures de densité effectuées sur des lésions après injection au cours d'un examen standard de l'abdomen (délai habituel de 60 à 90 sec entre injection et acquisition, dit temps portal), ne permettent pas de distinguer lésions bénignes et malignes car leur pic de rehaussement est alors souvent identique¹⁷. Enfin, une série rapporte qu'une mesure de densité sans injection de plus de 42 UH est en faveur d'une étiologie maligne quel que soit le résultat des autres mesures¹².

Les informations apportées par les examens TDM après injection sont utiles en cas d'adénome pauvre en lipides, puisque qu'environ 30 à 50% d'entre eux ont une densité spontanée supérieure à 10UH. Seules les coupes effectuées 10 à 15 minutes après l'injection peuvent être utilisées pour différencier les adénomes des autres lésions¹⁹. Ce « wash out » plus important après injection est indépendant du contenu lipidique des adénomes, ce qui rend la technique complémentaire de la simple mesure de densité sans injection^{23, 24}. Les différentes séries publiées (Tableau 2) permettent de retenir les valeurs minimales de 40% pour le wash-out relatif et de plus de 60% pour le wash-out absolu pour pouvoir porter le diagnostic d'adénome avec une spécificité de 100%^{11, 23, 24, 25, 26}. En cas de discordance avec celui de la mesure sans injection, une série rapporte qu'une densité spontanée < 0UH permet d'affirmer la bénignité¹¹.

Ces critères densitométriques et de « wash-out » ont principalement été étudiés pour différencier les adénomes des métastases. Leur validité a été rapportée dans une série pour différencier les adénomes des carcinomes surrenaliens des phéochromocytomes²⁶. Toutefois des densités spontanées inférieures à 10 UH et un « wash out » relatif supérieur à 60% dues à un contenu lipidique ont été rapportés dans les phéochromocytomes^{27, 28}. L'imagerie ne peut donc pas seule écarter le diagnostic de phéochromocytome avant une biopsie ou une intervention.

2) Imagerie par Résonance magnétique

L'IRM est moins souvent que la TDM la modalité de découverte d'un incidentalome surrenalien mais la fréquence croissante de son utilisation dans l'exploration de l'abdomen et les progrès de la résolution spatiale de l'IRM vont probablement modifier ce fait. Les séquences qui permettent la découverte d'une masse surrenalienne sont très variées et le signal des lésions découvertes peu discriminant quelque soit la séquence utilisée avec ou sans injection de Gadolinium. Les données de la littérature sont aussi moins nombreuses que celles concernant la TDM et les séquences et paramètres utilisables sur les différentes machines très variées. Un type de séquence a été

montré comme présentant un intérêt dans la caractérisation des adénomes: il s'agit des séquences de type phase-opposition de phase (imagerie de déplacement chimique ou chemical shift) qui fournissent des images correspondant à la soustraction (opposition de phase) et à la sommation (phase) du signal des protons de la graisse et de l'eau. Leur analyse est d'abord visuelle, le contenu lipidique de l'adénome étant identifié par la diminution franche du signal de la lésion sur la séquence en opposition de phase par rapport à la séquence en phase. Les valeurs mesurées et les différents indices qui ont été proposés^{29, 30} ne sont pas nécessaires et parfois faussement rassurantes pour certains^{31, 32}, et au contraire plus sensibles que l'analyse visuelle pour d'autres³³. Enfin, les résultats de la différenciation des adénomes et des métastases par l'analyse du « wash-out » du Gadolinium en IRM sont controversés et cette méthode n'est donc pas à recommander pour différencier adénomes et lésions non adénomateuses³⁴.

La valeur diagnostique de l'IRM de déplacement chimique a été rapportée par plusieurs études^{31, 35-37}. Dans une étude rigoureuse, une sensibilité de 78% et une spécificité de 87% ont été rapportées pour le diagnostic d'adénome bénin³⁶. Plusieurs études ont montré que la présence de lipides intracellulaires était, comme en TDM, responsable de la variation du signal en IRM. Elles ont montré une étroite corrélation entre la densité en TDM et le signal en opposition de phase, laissant supposer que la valeur de l'IRM pratiquée en seconde intention sur les masses de densité supérieure à 10UH était limitée^{18, 38}. Plus récemment, trois études ont rapporté l'intérêt de l'IRM dans la caractérisation des masses surrenaliennes ayant une densité spontanée supérieure à 10 UH^{16, 33, 39}. En utilisant un seuil de diminution de signal de 20%, la sensibilité de l'IRM de déplacement chimique pour le diagnostic des adénomes de densité spontanée au scanner entre 10-20UH était de 100%, et entre 10-30UH de 89%³⁹. La caractérisation par les séquences de phase-opposition de phase est donc utilisable lorsque la lésion est découverte en première intention sur une IRM. Un résultat sans ambiguïté en faveur d'un adénome à l'IRM ne nécessite donc pas la réalisation d'un scanner. Cet examen peut aussi être envisagé en cas d'impossibilité de réaliser une TDM avec injection de produit de contraste iodé.

3) Conclusions : la TDM est la technique qu'il convient de recommander en première intention pour caractériser les masses surrenaliennes de découverte fortuite, à la fois pour des raisons de coût, de simplicité de réalisation et de robustesse de la méthode. La TDM avec mesure du « wash-out » est justifiée si la densité mesurée est > 10UH. L'IRM est utilisable lorsque la masse est découverte à l'IRM. La caractérisation par l'IRM des masses de densité supérieure à 10UH n'est pas suffisamment démontrée pour être recommandée en première intention en dehors des contre-indications à l'injection de produit de contraste iodé.

C – BIOPSIE SURRENALIENNE

L'examen de référence pour mettre en évidence le caractère métastatique d'une masse surrenalienne est la biopsie réalisée sous guidage scanographique par voie postérieure directe à gauche

ou transhépatique à droite. Un phéochromocytome aura été écarté auparavant. Elle présente une excellente sensibilité et spécificité pour faire la distinction entre masse d'origine surrenalienne ou non⁴⁰. La fréquence des complications majeures de la biopsie (hématomes surrenaliens, pneumo- et hémithorax) n'est que de l'ordre de 3%. Néanmoins, pour beaucoup d'équipes, ses indications ont reculé au profit de l'imagerie conventionnelle détaillée ci-dessus^{41,42}. En revanche, les performances de la biopsie surrenalienne pour le diagnostic de carcinome primitif sont excessivement médiocres et cette approche n'est donc pas recommandée chez un patient sans antécédent néoplasique^{1,43}.

D – EXPLORATION BIOLOGIQUE

Les tumeurs des surrénales mises en évidence dans l'exploration d'un incidentalome de la loge surrenale peuvent entraîner une hypersécrétion de stéroïdes ou de catécholamines. Il est important d'identifier ces lésions responsables d'une hypersécrétion et justifiant une intervention chirurgicale. La mise en évidence d'une anomalie hormonale est donc une étape importante de l'exploration initiale pour le diagnostic de nature d'un incidentalome.

Les tumeurs sécrétantes peuvent être diagnostiquées par l'exploration biologique chez des patients dont la symptomatologie clinique est modeste ou non spécifique. Ceci justifie donc une recherche biologique systématique minimale quelque soit les données cliniques. Les lésions bilatérales (en particulier infiltratives ou tumorales secondaires) peuvent entraîner une insuffisance surrenale, qu'il conviendra aussi de rechercher par des explorations biologiques systématiques. L'étape de lecture initiale de l'imagerie et les données cliniques peuvent également orienter les explorations biologiques. *Seules les explorations biologiques dont la réalisation est systématiquement recommandée sont présentées ici.* Ces explorations biologiques systématiques doivent permettre de dépister les tumeurs représentant par leur sécrétion un risque hormonal significatif. Elles n'ont le plus souvent pas de valeur d'orientation sur la nature maligne ou bénigne de la lésion, celle-ci reposant surtout sur l'imagerie. S'agissant de dosages systématiques il est aussi nécessaire de peser leur utilisation sur la base d'une sensibilité suffisante pour justifier leur utilisation systématique. La spécificité ne sera pas à négliger dans le choix des explorations biologiques systématiques, mais il s'agira d'une exigence moins forte que celle de la sensibilité comme pour toute stratégie de dépistage systématique initial.

I- Explorations Hormonales Systématiques

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 et le risque potentiel représenté par une hypersécrétion de catécholamine^{6,44}. Le dépistage du phéochromocytome peut se faire sur les dérivés métoxylés sur les urines de 24 heures avec mesure simultanée de la créatininurie⁴⁵. Les dosages urinaires ont une très

bonne sensibilité et une spécificité acceptable, et ont été le plus souvent utilisés dans les séries d'incidentalomes publiés. Les dosages de métanéphrines libres plasmatiques peuvent aussi être utilisés⁴⁶. Leur utilisation systématique dans l'exploration de l'incidentalome n'a pas été largement évaluée. Par contre dans le diagnostic du phéochromocytome, en particulier les formes génétiquement prédisposées, leur sensibilité semble au moins équivalente si ce n'est supérieure, aux dosages urinaires. Il est donc accepté de proposer de dépister le phéochromocytome devant tout incidentalome soit par les dosages de dérivés métoxylés urinaires soit par celui des métanéphrines libres plasmatiques. Le dosage de chromogranine A, par son manque de sensibilité et spécificité n'est pas recommandé à titre systématique.

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 corticosurrénalome. Une part importante des incidentalomes est représenté par les adénomes bénins responsables d'une hypersécrétion plus modeste de cortisol dite « infra-clinique ». Les conséquences de cette sécrétion cortisolique sont insuffisamment précisées mais il peut être admis que leur dépistage ne doit pas être négligé (voir chapitre spécifique). 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 « infra-clinique » de cortisol. Le test dynamique de freinage à la dexaméthasone rapide (1 mg) est plus sensible, à condition toutefois de fixer un seuil d'interprétation assez bas¹. 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 50 nmol/l. Il est important de rappeler qu'il s'agit d'un seuil très sensible ($\geq 98\%$) mais peu spécifique ($\leq 80\%$)⁴⁷⁻⁴⁹. Pour cette raison un patient présentant une cortisolémie supérieure à 50 nmol/l lors du test de freinage rapide 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^{50, 51}. Il est rappelé la prudence dans l'interprétation de la cortisolémie lors du freinage rapide chez les patients présentant une pathologie ou un traitement pouvant augmenter le taux de la transcortine (en particulier estrogénothérapie).

II - Explorations Hormonales à réaliser en fonction du contexte

La recherche d'une hypersécrétion d'aldostérone ne sera proposée que chez les sujets 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 angiotensine⁵².

Le dosage des androgènes (testostérone, DHA ou SDHA) ou précurseurs (17 hydroxyprogestérone, composé S, DOC) ne sera pas systématique mais pourra être réalisé en fonction

des données radiologiques ou cliniques ou en préopératoire devant une suspicion de tumeur corticosurrénalienne maligne⁵³.

III- Explorations Hormonales à réaliser en cas d'incidentalome bilatéral

Les explorations précédentes seront complétées par la réalisation d'un test de stimulation au Synacthène ordinaire (250 µg) sur la cortisolémie et la 17 hydroxyprogesterone, ainsi qu'un dosage sanguin d'ACTH. Ces explorations ont pour but de rechercher une insuffisance surrénale justifiant un traitement substitutif et orientant le diagnostic étiologique. Le dosage de 17 hydroxyprogestérone a pour objectif de rechercher un déficit enzymatique en 21 hydroxylase⁵⁴. En cas d'élévation des taux de 17 hydroxyprogestérone une étude génétique sera proposée avant de pouvoir retenir le diagnostic de déficit enzymatique génétique⁵⁵. Le dosage d'ACTH a pour objectif d'affirmer l'origine primaire du déficit surrénalien éventuel. A l'inverse dans les situations de lésions corticosurrénales bénignes bilatérales type hyperplasie macronodulaire, plus souvent mis en évidence que par le passé par l'imagerie actuelle et pouvant être responsable d'un hypersécrétion parfois modeste de cortisol⁵⁶, le dosage d'ACTH couplé à l'exploration du cortisol peut permettre d'affiner l'appréciation du degré d'autonomie surrénalienne.

E – IMAGERIE FONCTIONNELLE ISOTOPIQUE

- Dans le domaine de la surrénale, deux radiopharmaceutiques sont utilisés: la métaiodobenzylguanidine (MIBG) pour la médullosurrénale et les analogues du cholestérol radiomarqués pour la corticosurrénale (Norchol®).

I- Scintigraphie à la métaiodobenzylguanidine (MIBG)

1) Principe

La MIBG est un analogue de la guanéthidine qui s'accumule de façon faible dans les granules de sécrétion de la médullosurrénale normale, et généralement de façon intense dans les phéochromocytomes.

2) Technique

Les modalités d'utilisation de la MIBG ont été décrites récemment dans un guide édité par la Société Française de Médecine Nucléaire (http://sfbmn.free.fr/Procedures/Prot_SFMN_MIBG-diag_v1-0.pdf).

La MIBG peut être marquée à l'iode 131 ou à l'iode 123. La MIBG -I123 est moins irradiante que la MIBG-I131 et donne généralement des images de meilleure qualité. Elle est plus coûteuse néanmoins. On ne dispose pas d'étude comparative réalisée chez les mêmes patients.

3) Résultats

La sensibilité et la spécificité de la MIBG pour le diagnostic de phéochromocytome ont été évaluées à 88 et 99% dans une série de 600 phéochromocytomes⁵⁷. Des publications plus récentes confirment ce type de résultats^{58, 59}. L'imagerie du corps entier est particulièrement intéressante pour mettre en évidence des phéochromocytomes multiples et/ou malins.

4) Indications

Etant donné d'une part, la relative rareté des phéochromocytomes dans le contexte des IS et d'autre part, l'excellente sensibilité des dérivés méthoxylés sanguins et/ou urinaires, la réalisation d'une scintigraphie à la MIBG n'est pas recommandée systématiquement dans le bilan des IS.

En revanche, la MIBG est recommandée :

- en cas d'élévation nette des dérivés méthoxylés, pour rechercher en préopératoire des arguments en faveur de phéochromocytomes multiples et/ou malins.

- avant la chirurgie d'une masse indéterminée au scanner avec des dérivés méthoxylés limites ou variables à des prélèvements répétés.

II- Scintigraphie au iodométhylnorcholestérol (Norchol®)

1) Principe

L'iodométhylnorcholestérol (Norchol®) est un analogue du cholestérol radiomarqué qui s'accumule dans le tissu corticosurrénalien, en partie sous l'influence de l'ACTH hypophysaire. Le Norchol® est commercialement disponible en France et réalisable dans tous les services de médecine nucléaire. Il n'est en revanche pas disponible partout aux Etats-Unis.

2) Technique

Les modalités d'utilisation du Norchol® sont disponibles dans un guide édité par la Société Française de Médecine Nucléaire (http://sfbmn.free.fr/Procedures/Prot_SF MN_NorChol_v1-0.pdf).

Dans le cadre des IS, l'examen est réalisé dans les conditions basales (avant ou à distance d'un freinage par la dexaméthasone) après une préparation par Lugol, ou d'iodure ou perchlorate de potassium pour protéger la glande thyroïde.

Les acquisitions scintigraphiques sont réalisées entre J4 et J7 après l'injection de 1 mCi de Norchol®- I131. Des acquisitions statiques sont faites en incidence antérieure et postérieure avec un gamma caméra équipée de collimateurs haute énergie en regard des aires surrénaliennes. Il n'y pas de supériorité démontrée à réaliser de tomoscintigraphies. L'intérêt d'examens tomoscintigraphiques couplées à un scanner X de repérage sur des machines hybrides SPECT/CT est à évaluer.

Le Norchol® est un examen scintigraphique irradiant avec une dose efficace estimée à 68 – 105 mSv chez le sujet adulte⁶⁰.

3) Résultats

Dans le cadre des IS unilatéraux, on distingue 3 types de profils scintigraphiques⁶¹:

- Une fixation prédominante du côté de l'IS (fixation concordante) associée ou non à la visualisation de la surrénale controlatérale non tumorale
- Une fixation prédominant du côté de la surrénale controlatérale à l'IS (fixation discordante).
- Une fixation symétrique

Dans leur mise à jour de 1994 portant sur 229 patients avec un IS unilatéral (3,2 cm [1-16 cm])⁶², l'équipe de l'Université du Michigan a montré qu'un diagnostic d'adénome bénin de la CS avait été retenu chez tous les patients présentant une fixation concordante (n=159) et qu'un autre diagnostic avait été porté chez les patients ayant une fixation discordante (n=41), masse surrénalienne (métastase surrénalienne, n=19 ; corticosurrénalome malin , n=7) ou extra-surrénalienne (n=15). De plus, 29 patients avaient une fixation symétrique se répartissant en 14 adénomes, tous inférieurs à 2 cm, et 15 autres tumeurs. Des résultats similaires ont été rapportés dans une série italienne avec le méthylnorcholesterol marqué au Se 75⁶³. Notons que si certains corticosurrénalomes malins sécrétants, par définition hors du cadre des IS, sont capables de fixer le Norchol, les corticosurrénalomes non sécrétants ne le fixent pas⁶⁴. Une fixation concordante oriente donc vers un adénome bénin de la CS et permet d'éliminer une tumeur surrénalienne maligne ou tout autre processus expansif extra-surrénalien.

Dans le cas d'une fixation concordante évocateur d'adénome bénin de la CS, on distingue les patients ayant une fixation exclusive du traceur sur l'IS associée à une extinction complète de la surrénale controlatérale, et les patients présentant une fixation bilatérale asymétrique au profit de l'IS. Les premiers représentent 45-60% des cas^{65,66}. La fixation exclusive du traceur sur l'IS est associée en moyenne à un taux d'ACTH plus bas et des valeurs de cortisolémies après freinage minute plus élevées qu'une fixation bilatérale asymétrique^{65,66}.

Par ailleurs, une fixation exclusive du traceur sur l'IS est associé, comme une taille tumorale > 3 cm, au développement d'un Cushing clinique dans une analyse multivariée portant sur 75 patients suivis au moins 2 ans^{67,68}. Ces données n'ont pas été confirmées par d'autres études indépendantes.

Lorsque l'IS mesure plus de 2 cm, le Norchol[®] apporte des arguments en faveur d'un adénome bénin de la corticosurrénale, cause la plus fréquente des IS. Il permet également d'identifier les patients qui présentent une production modérément accrue de cortisol (Adénomes de Cushing infracliniques [ACIC]) ou qui, dans de rares cas, seront susceptibles d'évoluer vers un Cushing clinique.

4) *Indications*

Le Norchol[®] doit-il être considéré comme un examen de première ou seconde intention dans la prise en charge diagnostique des IS? Aucune étude prospective visant à comparer le Norchol[®] aux différentes méthodes d'imagerie couplée à l'hormonologie ne permet aujourd'hui de répondre à la

question. L'avantage du Norchol® est qu'il permet à la fois d'orienter vers la nature de l'IS et vers un éventuel ACIC. L'inconvénient du Norchol® est qu'il s'agit d'un examen relativement lourd, nécessitant au moins 2 allers retours dans un service de médecine nucléaire. Par ailleurs, le scanner réalisé dans de bonnes conditions (et qui représente le premier examen d'imagerie dans la prise en charge de l'IS) cible avec une précision satisfaisante les adénomes corticosurréaliens. Enfin, le freinage DEX minute identifie une bonne proportion des ACIC, même s'il n'y a pas d'accord clair quant au seuil à utiliser (cf chapitre spécifique).

Faute d'élément comparatif valide, en particulier d'ordre médico-économique, plusieurs options peuvent être discutées :

- Norchol® en première intention pour les tumeurs de 2 à 5 cm
- Norchol® en deuxième intention pour les tumeurs de 2 à 5 cm
- Probables ACIC sur les données couplées du scanner et du freinage DEX minute pour confirmer ou renforcer le diagnostic d'hypercorticisme infraclinique

Faute d'élément comparatif valide, en particulier d'ordre médico-économique, le consensus de la SFE propose de réaliser la scintigraphie au Norchol en deuxième intention pour les tumeurs de 2 à 5 cm de nature indéterminées au scanner et afin de participer au diagnostic de probable ACIC sur les données couplées du scanner et des examens biologiques corticotropes.

F- IMAGERIE FONCTIONNELLE PAR TOMOGRAPHIE AVEC EMISSION DE POSITONS AVEC LE 18F-FDG

Le 18F-FDG (fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18, émetteur de positons) est un analogue du glucose qui entre en compétition avec ce dernier au niveau des transporteurs transmembranaires mais qui n'est pas métabolisé et s'accumule dans les cellules. La transformation néoplasique induit, dans la plupart des cancers, une augmentation des transporteurs du glucose (en particulier GLUT 1) et de l'activité des enzymes glycolytiques (en particulier, l'hexokinase). Ces modifications sont responsables d'une augmentation de l'activité glycolytique des cellules. Toutefois, ces phénomènes ne sont pas spécifiques des tumeurs malignes. Ils peuvent se voir dans les lésions bénignes (phéochromocytomes) ou dans des pathologies inflammatoires (sarcoïdose, granulomatose). Bien que non spécifique ni de la malignité, ni d'un organe, le 18F-FDG a l'avantage d'être disponible dans tous les centres TEP. En pratique, on est confronté à 2 situations dans lesquelles la TEP peut être utilisée:

I-Masse surrénalienne dans un contexte de néoplasie connue

Les premières données de l'exploration des tumeurs de la corticosurrénale sont issues de séries de patients oncologiques, le 18F-FDG ayant été réalisé dans le bilan d'extension, le plus souvent, des cancers pulmonaires⁶⁹⁻⁷¹. Le 18F-FDG a « bien classé » les métastases surrénaliennes : le diagnostic final a été fait sur une biopsie ou dans le cadre du suivi évolutif, devant l'augmentation de la masse

surrénaliennes au TDM. Une surrénale fixant le 18F-FDG était en rapport avec la malignité (ici la métastase) et une surrénale ne fixant pas le 18F-FDG était qualifiée de bénigne. Des études récentes comparent le TDM et la TEP au 18F-FDG chez des patients présentant différentes histologies : poumon, côlon, sein, mélanome, lymphome. La sensibilité pour le diagnostic de métastases varie pour la TEP de 93 à 100%, la spécificité de 93 à 96 %⁷²⁻⁷⁴. Quand le TDM a pu trancher entre lésion bénigne et métastase, la sensibilité de la TEP est de 100% et sa spécificité de 96%. Ce qui paraît important, c'est que lorsque le TDM n'a pu conclure, c'est à dire dans 50 % des cas, les résultats de la TEP sont restés bons. Le 18F-FDG négatif a une haute valeur prédictive négative (> 95%) pour le diagnostic des métastases surrénaliennes des cancers pulmonaires. Ces résultats ont une importance évidente si le patient n'a pas d'autres lésions secondaires et si la découverte d'une seule anomalie surrénalienne peut changer la prise en charge thérapeutique.

Ces premières séries sont intéressantes mais, pour la plupart, sont sans données hormonales, ni anatomopathologiques sur l'ensemble des masses surrénaliennes.

Toutefois, dans ces études, des faux positifs avec biopsie surrénale normale sont décrits⁷⁰: les auteurs notent toutefois la fixation moins intense du 18F-FDG pour ces lésions que pour les métastases. Se pose dès lors, la question de l'interprétation de ces fixations de masses bénignes.

II-Masse surrénalienne dans un contexte d'endocrinologie

Dans l'exploration des masses de la corticosurrénale, la TEP au 18F-FDG n'est pas d'utilisation courante et n'est pas validée à ce jour pour différencier des masses bénignes de masses malignes à la recherche de corticosurrénales, comme c'est le cas pour les nodules pulmonaires. En ce qui concerne les incidentalomes surrénaliens, Maurea et al⁷⁵ ont étudié avec le iodocholestérol et le 18F-FDG, des masses non hypersécrétantes détectées au TDM ou à l'IRM, parmi lesquels 19 adénomes, 17 lésions bénignes non adénomateuses dont 5 phéochromocytomes, 18 lésions malignes (métastases, corticosurrénales, sarcome). Les résultats du iodocholestérol montrent une très bonne sensibilité de 100%, une spécificité de 71%, une valeur prédictive positive (VPP) de 89% et une valeur prédictive négative (VPN) de 100%. Pour le 18F-FDG, la sensibilité est de 100%, la spécificité de 94% (un phéochromocytome fixait le traceur, ce qui est connu), la VPN de 100%. Le 18F-FDG offre une aide au bilan d'extension avec détection de foyers extra-surrénaliens. Dans une première étude préliminaire, Tenenbaum et al⁷⁶ sur 13 patients opérés pour masse surrénalienne hyper ou non hypersécrétante, hors d'un contexte néoplasique, retrouvaient 9 adénomes qui ne fixaient pas le 18F-FDG, 3 corticosurrénales fixant le 18F-FDG; une tumeur ne touchait pas le cortex surrénalien.

Par ailleurs, il existe quelques publications rapportant des cas de masses bénignes fixant le 18F-FDG: un cas d'adénome corticosurrénalien avec Cushing pré-clinique⁷⁷, un cas d'adénome corticosurrénalien avec insuffisance surrénalienne post-opératoire faisant suspecter un Cushing pré-clinique⁷⁸, un cas de myélolipome⁷⁹, un cas d'hyperplasie bilatérale des surrénales avec une fixation toutefois modérée du 18F-FDG⁸⁰. L'interprétation visuelle de la fixation surrénale du 18F-FDG peut

être problématique lorsque l'on souhaite définir le caractère bénin ou malin d'une masse surrénalienne. On peut s'aider des caméras TEP/TDM pour la forme et pour la taille, on peut également s'aider de la mesure de l'intensité de fixation (SUV : standard uptake value). Toutefois, malgré ces améliorations techniques, certaines tumeurs bénignes fixent le 18F-FDG et la cause de cette fixation reste encore imprécise.

Dans la mesure où il n'y a pas actuellement de réponse à cette question, une étude multicentrique a été initiée à l'hôpital Cochin dans le cadre d'un PHRC pour évaluer la valeur de la TEP au 18F-FDG pour les tumeurs sécrétantes ou non de la corticosurrénale par rapport aux autres moyens d'imagerie classiques et en dehors d'un contexte connu de néoplasie. Les résultats bientôt disponibles, pourraient aider à définir le rôle de la TEP au 18F-FDG en particulier dans le cas où le TDM ne peut affirmer avec certitude le caractère adénomateux d'une masse surrénalienne.

En conclusion : dans un contexte connu de néoplasie, la TEP au 18F-FDG est indiquée pour l'exploration d'un incidentalome surrénalien. Par contre, dans un contexte endocrinologique, la TEP au 18F-FDG n'a pas, à ce jour d'indication clairement démontrée et doit être évaluée.

E- CAS PARTICULIER DE L'ADENOME CORTICOSURRENALIEN INFRACLINIQUE

I – Définitions :

Les adénomes cortisoliques « infracliniques » (ACIC) sont des tumeurs bénignes produisant du cortisol de manière autonome à un degré variable. Cette autonomie sécrétoire est souvent insuffisante pour entraîner un syndrome de Cushing clinique et biologique patent mais peut freiner à des degrés variables l'activité de l'axe corticotrope et de la surrénale controlatérale. Cette entité a primitivement été décrite par Beierwaltes en 1973 chez 2 patients ne présentant pas d'hypercorticisme clinique mais une fixation tumorale unilatérale avec extinction de la surrénale saine controlatérale lors de la scintigraphie surrénalienne à l'iodocholestérol. La responsabilité de l'hypersecretion tumorale a pu être mise en évidence par l'ablation de la tumeur qui restaure la fixation surrénalienne controlatérale.

II – Prévalence et Diagnostic :

Le degré d'autonomie sécrétoire des ACIC ainsi que l'intensité avec laquelle ceux-ci produisent du cortisol est excessivement variable d'une tumeur à l'autre. Il en résulte un spectre biologique étendu qui explique la variabilité des critères utilisés pour retenir ce diagnostic ⁸¹. Ainsi dans les études scintigraphiques où l'ACIC est diagnostiqué devant une fixation exclusive du noriodocholestérol avec extinction de la surrénale controlatérale, sa prévalence au sein des incidentalomes corticaux est de l'ordre de 40 % ⁶⁶. Elle baisse aux alentours de 30 % si l'on exige un taux de cortisol supérieur à 70 nmol/l (2,5 µg %) après freinage « standard » par la Dexaméthasone ⁸² et chute à 5-10 % avec les critères des groupes italiens, à savoir l'existence d'au moins deux anomalies

biologiques de l'axe corticotrope (cortisol après freinage « minute » à la Dexaméthasone supérieur à 5 $\mu\text{g } \%$ ou 140 nmol/L, élévation du cortisol libre urinaire, taux d'ACTH matinal bas, rupture du rythme nyctéméral du cortisol, élévation du cortisol plasmatique vespéral)⁸¹. Un élément important pour le clinicien tient aux limites des explorations biologiques classiquement réalisées dans l'hypercorticisme patent. Ainsi, le cortisol libre urinaire, marqueur biologique qui a fait la preuve de son utilité dans le diagnostic du syndrome de Cushing, n'est élevé que dans moins de 15 % des cas d'ACIC⁸¹ et le taux plasmatique d'ACTH matinal peut rester conservé chez un patient qui présentera une insuffisance corticotrope lors de l'ablation de la surrenale tumorale^{49, 83}. Enfin, une étude de suivi prospectif a pointé le caractère extrêmement fluctuant des anomalies biologiques qui peuvent disparaître chez des patients et apparaître chez d'autres⁸⁴.

Il n'existe donc pas de consensus pour le diagnostic d'ACIC qui sera souvent considéré comme plus ou moins probable selon l'intensité et le nombre des anomalies biologiques. Pour leur dépistage, le consensus de la SFE propose la réalisation d'un freinage « minute » par la dexaméthasone avec un seuil de 50 nmol/L (1,8 $\mu\text{g } \%$) qui présente un maximum de sensibilité diagnostique même s'il est évident que l'abaissement du seuil critique du freinage minute augmente les faux positifs du test.

III – Conséquences pathologiques des ACIC

Toutes les études consacrées aux incidentalomes surrenaliens sont concordantes vis à vis de la fréquence particulièrement élevée de l'hypertension artérielle et à un moindre degré obésité, intolérance aux hydrates de carbone/diabète sucré chez les patients porteurs d'incidentalomes corticosurrenaliens^{6, 85-87}. Dans certaines études de cohorte, la prévalence de ces anomalies semble plus importante chez les patients présentant un ACIC que chez les patients porteurs d'incidentalomes corticosurrenaliens caractérisés comme non sécrétants^{83, 88}. La prévalence de l'hypertension artérielle, obésité et diabète sucré chez les patients présentant un ACIC est respectivement d'environ 90%, 50% et 40%^{83, 89, 90}.

Dans une étude cas-témoins comparant 28 patients présentant un ACIC à 100 sujets témoins appariés sur le sexe, l'âge et l'indice de masse corporelle⁹¹, Tauchmanova et coll ont mis en évidence chez les patients des chiffres significativement plus élevés de pression artérielle systolique et diastolique, de glycémie et insulïnémie à jeun, de cholestérolémie et triglycéridémie, du taux circulant de fibrinogène et de l'indice d'insulino-résistance calculé par méthode HOMA⁹¹. Une étude menée par Terzolo et coll permet de suspecter la part de responsabilité de la sécrétion cortisolique infraclinique et de l'obésité qui lui est souvent associée dans l'hypertension artérielle et intolérance aux hydrates de carbone⁹² : les patients présentant un ACIC, en surpoids mais non obèses, ont comparativement à une cohorte témoin appariée sur l'âge, le sexe et le poids une pression artérielle systolique et diastolique plus élevée, une détérioration de la tolérance aux hydrates de carbone et de l'index d'insulinosensibilité mesurés au cours d'une HGPO.

Ces divers arguments suggèrent que les patients porteurs d'ACIC présentent un risque cardiovasculaire. La démonstration formelle du potentiel délétère des ACIC sur les facteurs de risque cardiovasculaire nécessite la réalisation d'études d'intervention contrôlées démontrant que les anomalies tensionnelles, anthropométriques ou métaboliques évoluent de manière favorable après exérèse de la lésion. A ce jour, 6 études d'intervention ont été publiées^{83, 88, 89, 91, 93, 94}. Globalement, leurs résultats vont dans le sens de l'amélioration de l'hypertension artérielle chez la majorité des patients opérés. Une proportion moindre de patients présente une amélioration métabolique et pondérale. Néanmoins les études publiées souffrent de problèmes méthodologiques majeurs empêchant toute conclusion définitive : caractère rétrospectif, effectifs faibles, étude des facteurs de risque cardiovasculaire rudimentaire. De plus, les bénéfices de l'exérèse sont excessivement variables d'un individu à l'autre et ce bénéfice semble exister également dans des adénomes a priori non sécrétants^{93, 94}.

De fait, il n'existe aucun consensus sur l'attitude thérapeutique à adopter chez les patients présentant un ACIC associé à des facteurs de risque cardiovasculaire. Il est indispensable de montrer avec un niveau de preuve suffisant si une intervention chirurgicale doit être préférée à une prise en charge médicale exclusive (modification des habitudes de vie, traitement pharmacologique optimal des facteurs de risque cardiovasculaire) chez les patients porteurs d'ACIC et présentant une hypertension artérielle et des facteurs de risque cardiovasculaires.

F – PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE

L'indication d'exérèse chirurgicale d'un incidentalome sera prise de manière pluridisciplinaire obligatoirement après la réalisation du bilan morphologique et biologique recommandé et éventuellement après un certain suivi. Les principales indications sont :

1. L'incidentalome est sécrétant de manière patente (phéochromocytome, adénome de Conn ou adénome cortisolique) et cette sécrétion est connue comme potentiellement délétère à plus ou moins longue échéance. Le bénéfice de l'exérèse chirurgicale des ACIC n'est pas résolu actuellement (cf supra).
2. L'incidentalome correspond à une tumeur maligne ou à risque de l'être. Cette appréciation repose avant tout sur les données de l'imagerie. La probabilité de carcinome primitif augmente avec le diamètre de la lésion. Les indications de la chirurgie seront donc larges pour les tumeurs de taille > 4 cm.
3. Plus rarement, l'incidentalome est à même de donner lieu à des signes, des symptômes et/ou des complications d'ordre local.

Au-delà des critères tenant à la nature sécrétoire et/ou histologique de l'incidentalome, il sera également important de considérer divers critères tenant au patient lui-même tel que âge, et espérance

de vie, existence d'une affection débilante associée, accessibilité à une équipe chirurgicale entraînée etc.....

Enfin, il est important de ne pas « étendre » les indications de résection chirurgicale des incidentalomes en raison des indéniables progrès de la chirurgie de ces lésions ⁹⁵.

I – Risques de la chirurgie surrénalienne

Dans chaque cas de figure, le chirurgien aura à considérer les risques inhérents à la lésion qu'il est amené à réséquer et à les mettre en balance avec les aléas liés à toute anesthésie et à toute intervention chirurgicale.

1) Les risques inhérents à l'activité sécrétoire de l'incidentalome.

Les risques représentés par l'exérèse d'une lésion sécrétante concernent essentiellement les phéochromocytomes et adénomes cortisoliques. Les risques hémodynamiques péri et post-opératoires ainsi que les répercussions métaboliques des phéochromocytomes sont bien connus ^{96,97}, Ces risques – potentiellement létaux – sont classiques et bien connus des équipes entraînées à la prise en charge des lésions surrénaliennes. En conséquence, dès lors que le caractère sécrétant de l'incidentalome aura été démontré et sa nature précisée, les mesures préventives, appropriées et adaptées à chaque type de syndrome endocrinien, seront mises en œuvre dès la période préopératoire. Ceci implique d'une part le dépistage systématique du phéochromocytome devant tout incidentalome et d'autre part le recours à une équipe chirurgicale et anesthésique rompue à la chirurgie de ces tumeurs rares.

Il existe par ailleurs un risque d'insuffisance corticotrope transitoire chez les patients présentant un incidentalome responsable d'un syndrome de Cushing. Celle-ci sera donc prévenue par un susbtitution adaptée ⁹⁸. Un cas de figure important est celui des ACIC qui exposent également au risque d'insuffisance surrénalienne aiguë postopératoire s'ils ne font pas l'objet d'une supplémentation en hydrocortisone. Du fait des difficultés du diagnostic d'ACIC évoqué plus haut, il est recommandé d'avoir des indications larges de supplémentation péri-opératoire en hydrocortisone lors de l'exérèse des incidentalomes corticaux. Une supplémentation abusive de quelques jours pourra aisément être interrompue au vu des résultats de l'exploration endocrinienne post-opératoire immédiate et est préférable à la révélation clinique d'une insuffisance surrénalienne méconnue.

2) Les risques inhérents à la nature tumorale de l'incidentalome

Les lésions développées au dépend du tissu surrénalien, cortical ou médullaire, sont d'une remarquable friabilité. Aussi le risque de rupture capsulaire et d'ensemencement tumoral du site opératoire est non négligeable. Le problème spécifique des récives loco-régionales après surrénalectomie est connu depuis longtemps et leur mise en relation avec la survenue d'une rupture

per-opératoire de la capsule tumorale a été clairement démontrée et ce, tant pour les phéochromocytomes, même bénins^{99, 100}, que pour les tumeurs développées au dépend du cortex surrénalien, malignes¹⁰¹⁻¹⁰⁴ ou supposées bénignes¹⁰⁵. La responsabilité spécifique de la laparoscopie dans la genèse de certaines récidives péritonéales et pariétales, précoces, diffuses et extensives a été évoquée. Peu d'études sont spécifiquement dédiées à ce problème des récidives loco-régionales après surrénalectomie^{106, 107}. Dans le doute, il est recommandé de ne pas recourir à la résection par abord laparoscopique lorsqu'il existe un risque de malignité significatif⁴³.

II - Les différents abords chirurgicaux envisageables

Les voies chirurgicales dont le chirurgien peut user pour réséquer une lésion surrénalienne comprennent les laparotomies antérieures (médianes et/ou transverses), les lombotomies, les thoraco-phréno-laparotomies, la voie postérieure et, depuis 1992, les abords laparoscopiques.

De toutes ces voies chirurgicales, les abords laparoscopiques semblent associés aux meilleurs résultats en terme de morbidité, de perte sanguines peropératoires, de douleurs postopératoires et/ou de consommation d'analgiques, de durée du séjour à l'hôpital, de durée de période de convalescence et/ou de rapidité de reprise des activités professionnelles, de préjudice esthétique, de complications pariétales à terme et enfin, de coût. Les abords laparoscopiques par des opérateurs entraînés semblent même supérieurs au classique abord postérieur^{98, 108-111}. Ainsi, les abords laparoscopiques se sont-ils imposés et sont-ils aujourd'hui devenus la voie de premier choix pour la résection de la grande majorité des lésions surrénaliennes en général, et des incidentalomes en particulier en l'absence de suspicion de corticosurréalome.

Parmi les abords laparoscopiques, ceux utilisant la voie trans-péritonéale, antérieure ou latérale, sont considérés comme techniquement plus aisés du fait des repères anatomiques habituels qu'ils procurent au chirurgien, du large espace de travail disponible et de la possibilité de mettre à profit la gravité pour faciliter la dissection. Ils ont en outre les mérites d'autoriser des gestes associés (portant sur d'autres viscères), des gestes surrénaliens bilatéraux (moyennant, le cas échéant, un repositionnement du patient) et surtout, la résection de tumeurs volumineuses¹¹². Autant d'atouts dont ne disposent pas les abords laparoscopiques rétro-péritonéaux, dont certains sont néanmoins de fervents adeptes¹¹³ et dont l'avantage essentiel serait de se rendre indépendant d'éventuelles adhérences péritonéales séquellaires d'une précédente chirurgie.

G – EVOLUTION ET SUIVI DES INCIDENTALOMES SURRENALIENS NON OPERES

Toute la stratégie décrite précédemment a pour but de repérer et enlever les tumeurs surrénaliennes sécrétantes, malignes ou suspectes de l'être. Le suivi ne concernera donc que les

tumeurs laissée en place car on les juge bénignes et non sécrétantes : il s'agit donc en principe de suivre des adénomes non sécrétants. Ce suivi vise à contrôler deux risques :

- 1) le risque d'erreur initiale sur le diagnostic d'adénome non sécrétant
- 2) le risque d'évolution vers la malignité ou l'hypersécrétion d'un adénome non sécrétant

Pour évaluer ces 2 risques il faudrait que l'on ait à disposition des études qui décrivent l'évolution naturelle des incidentalomes considéré comme bénin et non sécrétant. Ces études devraient posséder les qualités suivantes :

- 1) Incluant uniquement des incidentalomes sans critères de malignité ou d'hypersécrétion
- 2) Prospectives
- 3) D'une durée suffisante : chez une patiente de 30 ans la durée qui nous intéresse est celle de son espérance de vie, c'est à dire plus de 50 ans...
- 4) Mesurant des évolutions cliniquement significatives : apparition d'une hypersécrétion ou d'une malignité

Il est clair que les études actuelles ne remplissent pas ce cahier des charges. Beaucoup d'études publiées souffrent de problèmes méthodologiques. La plupart sont rétrospectives, la caractérisation initiale des tumeurs et les modalités du suivi morphologique sont sujettes à de grosses variations, le nombre de patients est souvent modeste, ce qui pose un problème vu la prévalence notoirement faible des carcinomes primitifs⁴³. La définition de ce qu'est une augmentation « significative » du volume de l'incidentalome est variable, enfin la durée du suivi est limitée.

Il sera donc impossible de formuler des recommandations basées sur des preuves, il convient cependant d'analyser les enseignements des études disponibles avant de proposer un suivi raisonnable

I - Risque d'évolution tumorale

1) Données de la littérature :

Une revue récente d'études rétrospectives⁸⁷ regroupant 690 patients sur un suivi moyen de 3 ans rapporte une augmentation de taille (>1cm de diamètre) chez 8% des patients et une diminution chez 7%.

Une étude prospective italienne⁸⁴ de 115 patients sur un suivi moyen de 4 ans rapporte une augmentation de taille >0.5cm chez 9%, une diminution de taille <0.5cm chez 3%, la taille moyenne restant inchangée dans la cohorte.

Une étude suédoise¹¹⁴ sur 229 patients suivi en moyenne pendant 2 ans rapporte des résultats similaires : augmentation de taille >0.5cm chez 7%, une diminution de taille <0.5cm chez 5%

Un point mérite d'être souligné: dans toutes ces études le suivi n'a révélé aucune lésion maligne. L'apparition d'une tumeur maligne n'a été notée que dans une étude rétrospective ¹¹⁵ qui rapporte un diagnostic de lymphome de 4 cm chez une patiente présentant 6 mois plus tôt une lésion de 1,5cm. Au-delà de cette croissance très rapide, il est indispensable de **préciser que** cette lésion n'avait en fait initialement pas le critère de densité scanographique <10UH autorisant de la laisser en place ¹¹⁶. En utilisant les critères définis dans les chapitres précédents (non sécrétant, densité<10UH, taille < 4cm) il n'a pas été rapporté, jusqu'à présent, d'apparition de tumeurs malignes, avec un suivi qui reste cependant limité

2) En conclusion sur le plan de l'évolution tumorale : on peut considérer que les critères radiologiques de bénignité ne sont pas pris en défaut à moyen terme, les seules évolutions rapportées sont des variations de taille modérée (environ 8% d'augmentation de diamètre de 1cm en 3 ans) et sans signification clinique

II - Risque d'évolution sécrétoire.

1) Risque d'apparition d'une hypersécrétion de cortisol

Plusieurs travaux rapportent un risque faible de développement d'une hypersécrétion de cortisol, soit franche avec syndrome de Cushing patent, soit infra-clinique. Dans un suivi de 75 patients sur une durée moyenne de 4 ans il a été rapporté l'apparition d'un syndrome de Cushing patent ou infra-clinique dans respectivement 3 cas et 2 cas ⁶⁸. Dans ce travail toutes les hypersécrétions apparaissaient dans un délai de 3 ans. Dans une autre étude 4/130 patients développaient un CS en 1 à 3 ans ⁶⁷. Dans ces deux travaux, issu du même groupe, les facteurs prédictifs de l'apparition d'un CS étaient la taille>3cm et la fixation exclusive du iodocholestérol. Ces données n'ont pas été confirmées.

2) Risque d'apparition d'une hypersécrétion d'aldostérone

Cette entité n'a pas été rapportée

3) Risque d'apparition d'une hypersécrétion de catécholamines

Dans une étude Italienne, 1 cas de phéochromocytome est diagnostiqué dans le suivi de 75 patients ⁶⁸. Cependant il n'est pas précisé si le patiente avait eu initialement des dosages de dérivés methoxylés et la densité radiologique initiale de la lésion n'est pas non plus précisée. Dans une autre étude prospective suédoise ¹¹⁴ 1 cas de phéochromocytome a été diagnostiqué dans le suivi de 229 patients qui avaient eu initialement des dosages de catécholamines, mais pas de dérivés methoxylés.

4) Risque d'apparition d'une « anomalie subtile de la sécrétion »

Bernini ⁸⁴ regroupe sous ce terme des anomalies subtiles de la sécrétion de cortisol, androgènes, aldostérone, catécholamine (ACTH basse, freinage insuffisant du cortisol sous 1mg, DHEAS basse,

17OH progestérone élevée, rénine basse, noradrénaline élevée avec adrénaline normale). Si l'on prend en compte ce type d'anomalies on note un taux assez élevé d'apparition de nouvelles anomalies : 31/115 pour un suivi moyen de 4 ans. Cependant dans le même laps de temps le taux de disparition d'anomalies est équivalent et le taux d'anomalies persistantes n'est que de 3/115.

5) En conclusion sur le risque sécrétoire : sur un suivi qui reste limité, il y a un risque faible de voir apparaître une hypersécrétion significative de cortisol au sein d'une lésion adénomateuse non sécrétante, d'environ 4 à 12% à 3 ans. Les facteurs de risque principaux de cette évolution mentionnés dans la littérature sont une taille >3cm et le caractère unilatéral de la fixation de iodocholestérol. Ces données n'ont pas été confirmées par d'autres études. Le risque d'apparition d'autres hypersécrétions significative est très faible. Le risque d'apparition de phéochromocytome ne semble pas avoir été rapporté chez des patients qui avaient eu initialement des dosages de dérivées méthoxylés normaux.

III - Propositions pour le suivi

Il est important de réaliser que toute recommandation en la matière n'est donc pas basée sur les preuves publiées et comporte donc une part d'arbitraire et d'empirisme.

La proposition du consensus du NIH ¹ est la suivante : si tumeur stable morphologiquement (TDM) sur un intervalle > 6 mois et qu'il n'y a pas d'hypersecrétion sur un intervalle > 4 ans un suivi n'est sans doute plus nécessaire. Cependant cette proposition limitée n'apparaît pas pleinement satisfaisante puisqu'on peut noter qu'un des participants à cette conférence a récemment proposé un suivi plus rapproché : TDM à 6 mois, un an, deux ans ¹¹⁷.

Il semble raisonnable de penser que le risque de progression tumorale *significative*, c'est-à-dire ayant un retentissement clinique est très faible. Pour éliminer le risque très faible d'ignorer une lésion maligne on peut proposer une première TDM de contrôle à un intervalle rapproché (6 mois), la croissance de ces lésions étant supposée très rapide. Pour contrôler le risque d'évolution significative à plus long terme nous proposons une deuxième TDM à 2 ans puis à 5 ans

Sur le plan sécrétoire il semble suffisant de proposer un dosage du cortisol après freinage 1mg par la dexaméthasone et un dosage des métanéphrines plasmatiques ou urinaires à 6 mois. Au-delà, nous proposons de ne répéter qu'un dosage du cortisol après freinage 1mg à 2 ans et 5 ans. A coté de cette surveillance morphologique et biologique, il convient d'insister sur la surveillance clinique et en particulier celle des cibles tissulaires du cortisol (BMI, tension artérielle, glycémie, bilan lipidique) qui peut amener à moduler cette base de surveillance « systématique » des adénomes corticaux non opérés.

H - CONCLUSIONS

Nous insisterons en conclusion sur l'absence de réel consensus quant au bilan et à la surveillance optimale à proposer pour les incidentalomes surrenaliens. Une approche consensuelle a été tentée par le NIH et publiée en 2003 ¹. Ses conclusions sont discutables de l'avis même des auteurs du fait de l'absence de données scientifiques pertinentes. Quelques points peuvent être dégagés actuellement tels que l'importance de l'analyse TDM des lésions (densité spontanée, étude du wash-out), la recherche biologique du phéochromocytome indépendamment de l'existence d'une hypertension artérielle, le test de freinage minute à la dexaméthasone à la recherche d'un ACIC, la prudence dans l'interprétation du bilan biologique de l'axe corticotrope, les indications larges de la chirurgie pour les tumeurs de plus de 4 cm de grand axe, l'intérêt de l'appréciation clinique des cibles tissulaires du cortisol (BMI, tour de taille, tension artérielle, glycémie, bilan lipidique) et de leur évolutivité dans la surveillance des adénomes corticaux non opérés. Malgré leurs difficultés méthodologiques, des études complémentaires prospectives de cohorte sont nécessaires pour évaluer le rapport bénéfice/coût d'une investigation extensive et bénéfice/risque d'un suivi médical par rapport à une exérèse l'acte pour les adénomes corticaux bénins qui représentent la majorité des incidentalomes surrenaliens.

Références

1. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 2003;138(5):424-9.
2. 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.
3. Benitah N, Yeh BM, Qayyum A, Williams G, Breiman RS, Coakley FV. Minor morphologic abnormalities of adrenal glands at CT: prognostic importance in patients with lung cancer. *Radiology* 2005;235(2):517-22.
4. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995;16(4):460-84.
5. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004;25(2):309-40.
6. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(2):637-44.
7. Bulow B, Ahren B. Adrenal incidentaloma--experience of a standardized diagnostic programme in the Swedish prospective study. *J Intern Med* 2002;252(3):239-46.
8. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery* 1991;110(6):1014-21.
9. Francis IR, Smid A, Gross MD, Shapiro B, Naylor B, Glazer GM. Adrenal masses in oncologic patients: functional and morphologic evaluation. *Radiology* 1988;166(2):353-6.
10. Lee JE, Evans DB, Hickey RC, et al. Unknown primary cancer presenting as an adrenal mass: frequency and implications for diagnostic evaluation of adrenal incidentalomas. *Surgery* 1998;124(6):1115-22.
11. Blake MA, Kalra MK, Sweeney AT, et al. Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row CT protocol with 10-minute delay. *Radiology* 2006;238(2):578-85.
12. Hahn PF, Blake MA, Boland GW. Adrenal lesions: attenuation measurement differences between CT scanners. *Radiology* 2006;240(2):458-63.
13. Lee MJ, Hahn PF, Papanicolaou N, et al. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. *Radiology* 1991;179(2):415-8.
14. van Erkel AR, van Gils AP, Lequin M, Kruitwagen C, Bloem JL, Falke TH. CT and MR distinction of adenomas and nonadenomas of the adrenal gland. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18(3):432-8.
15. Miyake H, Takaki H, Matsumoto S, Yoshida S, Maeda T, Mori H. Adrenal nonhyperfunctioning adenoma and nonadenoma: CT attenuation value as discriminative index. *Abdom Imaging* 1995;20(6):559-62.
16. McNicholas MM, Lee MJ, Mayo-Smith WW, Hahn PF, Boland GW, Mueller PR. An imaging algorithm for the differential diagnosis of adrenal adenomas and metastases. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165(6):1453-9.
17. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Goodsitt M. Delayed enhanced CT for differentiation of benign from malignant adrenal masses. *Radiology* 1996;200(3):737-42.
18. Outwater EK, Siegelman ES, Huang AB, Birnbaum BA. Adrenal masses: correlation between CT attenuation value and chemical shift ratio at MR imaging with in-phase and opposed-phase sequences. *Radiology* 1996;200(3):749-52.
19. Szolar DH, Kammerhuber F. Quantitative CT evaluation of adrenal gland masses: a step forward in the differentiation between adenomas and nonadenomas? *Radiology* 1997;202(2):517-21.
20. Boland GW, Hahn PF, Pena C, Mueller PR. Adrenal masses: characterization with delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 1997;202(3):693-6.
21. Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM, 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(2):871-7.

22. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171(1):201-4.
23. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Dunnick NR. Delayed enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(5):1411-5.
24. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology* 2002;222(3):629-33.
25. Pena CS, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology* 2000;217(3):798-802.
26. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 2005;234(2):479-85.
27. Ramsay JA, Asa SL, van Nostrand AW, Hassaram ST, de Harven EP. Lipid degeneration in pheochromocytomas mimicking adrenal cortical tumors. *Am J Surg Pathol* 1987;11(6):480-6.
28. Blake MA, Krishnamoorthy SK, Boland GW, et al. Low-density pheochromocytoma on CT: a mimicker of adrenal adenoma. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181(6):1663-8.
29. Fujiyoshi F, Nakajo M, Fukukura Y, Tsuchimochi S. Characterization of adrenal tumors by chemical shift fast low-angle shot MR imaging: comparison of four methods of quantitative evaluation. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(6):1649-57.
30. Rescinito G, Zandrino F, Cittadini G, Jr., Santacroce E, Giasotto V, Neumaier CE. Characterization of adrenal adenomas and metastases: correlation between unenhanced computed tomography and chemical shift magnetic resonance imaging. *Acta Radiol* 2006;47(1):71-6.
31. Mayo-Smith WW, Lee MJ, McNicholas MM, Hahn PF, Boland GW, Saini S. Characterization of adrenal masses (< 5 cm) by use of chemical shift MR imaging: observer performance versus quantitative measures. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165(1):91-5.
32. Outwater EK, Mitchell DG. Differentiation of adrenal masses with chemical shift MR imaging. *Radiology* 1994;193(3):877-8.
33. 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):215-9.
34. Korobkin M, Lombardi TJ, Aisen AM, et al. Characterization of adrenal masses with chemical shift and gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 1995;197(2):411-8.
35. Bilbey JH, McLoughlin RF, Kurkjian PS, et al. MR imaging of adrenal masses: value of chemical-shift imaging for distinguishing adenomas from other tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164(3):637-42.
36. Outwater EK, Siegelman ES, Radecki PD, Piccoli CW, Mitchell DG. Distinction between benign and malignant adrenal masses: value of T1-weighted chemical-shift MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165(3):579-83.
37. Reinig JW, Stutley JE, Leonhardt CM, Spicer KM, Margolis M, Caldwell CB. Differentiation of adrenal masses with MR imaging: comparison of techniques. *Radiology* 1994;192(1):41-6.
38. Korobkin M, Giordano TJ, Brodeur FJ, et al. Adrenal adenomas: relationship between histologic lipid and CT and MR findings. *Radiology* 1996;200(3):743-7.
39. Haider MA, Ghai S, Jhaveri K, Lockwood G. Chemical shift MR imaging of hyperattenuating (>10 HU) adrenal masses: does it still have a role? *Radiology* 2004;231(3):711-6.
40. Silverman SG, Mueller PR, Pinkney LP, Koenker RM, Seltzer SE. Predictive value of image-guided adrenal biopsy: analysis of results of 101 biopsies. *Radiology* 1993;187(3):715-8.
41. Al-Hawary MM, Francis IR, Korobkin M. Non-invasive evaluation of the incidentally detected indeterminate adrenal mass. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19(2):277-92.
42. Dunnick NR, Korobkin M. Imaging of adrenal incidentalomas: current status. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179(3):559-68.
43. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(3):667-80.

44. Luton JP, Martinez M, Coste J, Bertherat J. Outcome in patients with adrenal incidentaloma selected for surgery: an analysis of 88 cases investigated in a single clinical center. *Eur J Endocrinol* 2000;143(1):111-7.
45. Plouin PF, Gimenez-Roqueplo AP. Initial work-up and long-term follow-up in patients with pheochromocytomas and paragangliomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20(3):421-34.
46. Unger N, Pitt C, Schmidt IL, et al. Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. *Eur J Endocrinol* 2006;154(3):409-17.
47. Huizenga NA, Koper JW, de Lange P, et al. Interperson variability but intraperson stability of baseline plasma cortisol concentrations, and its relation to feedback sensitivity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis to a low dose of dexamethasone in elderly individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(1):47-54.
48. Viardot A, Huber P, Puder JJ, Zulewski H, Keller U, Muller B. Reproducibility of nighttime salivary cortisol and its use in the diagnosis of hypercortisolism compared with urinary free cortisol and overnight dexamethasone suppression test. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(10):5730-6.
49. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5808-13.
50. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006;367(9522):1605-17.
51. Nieman LK, Ilias I. Evaluation and treatment of Cushing's syndrome. *Am J Med* 2005;118(12):1340-6.
52. Mattsson C, Young WF, Jr. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2(4):198-208; quiz, 1 p following 30.
53. Abiven G, Coste J, Groussin L, et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(7):2650-5.
54. Ravichandran R, Lafferty F, McGinniss MJ, Taylor HC. Congenital adrenal hyperplasia presenting as massive adrenal incidentalomas in the sixth decade of life: report of two patients with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(5):1776-9.
55. Seppel T, Schlaghecke R. Augmented 17 alpha-hydroxyprogesterone response to ACTH stimulation as evidence of decreased 21-hydroxylase activity in patients with incidentally discovered adrenal tumours ('incidentalomas'). *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41(4):445-51.
56. Christopoulos S, Bourdeau I, Lacroix A. Clinical and subclinical ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia and aberrant hormone receptors. *Horm Res* 2005;64(3):119-31.
57. Shapiro B, Gross MD. Radioiodinated MIBG for the diagnostic scintigraphy and internal radiotherapy of neuroendocrine tumors. . In: Modena, Arcadia: Ed L Troncone; 1991:65-94.
58. Lumachi F, Tregnaghi A, Zucchetta P, et al. Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and 123I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromocytomas: a prospective study. *Nucl Med Commun* 2006;27(7):583-7.
59. Van Der Horst-Schrivers AN, Jager PL, Boezen HM, Schouten JP, Kema IP, Links TP. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy in localising pheochromocytomas--experience and meta-analysis. *Anticancer Res* 2006;26(2B):1599-604.
60. 53 IP. Radiation dose to patient from pharmaceuticals. Oxford: Pergamon Press; 2004.
61. Gross MD, Shapiro B, Bouffard JA, et al. Distinguishing benign from malignant euadrenal masses. *Ann Intern Med* 1988;109(8):613-8.
62. Gross MD, Shapiro B, Francis IR, et al. Scintigraphic evaluation of clinically silent adrenal masses. *J Nucl Med* 1994;35(7):1145-52.
63. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(1):55-62.
64. Barzon L, Zucchetta P, Boscaro M, Marzola MC, Bui F, Fallo F. Scintigraphic patterns of adrenocortical carcinoma: morpho-functional correlates. *Eur J Endocrinol* 2001;145(6):743-8.
65. Bardet S, Rohmer V, Murat A, et al. 131I-6 beta-iodomethylnorcholesterol scintigraphy: an assessment of its role in the investigation of adrenocortical incidentalomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44(5):587-96.
66. Valli N, Catargi B, Ronci N, et al. Biochemical screening for subclinical cortisol-secreting adenomas amongst adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2001;144(4):401-8.

67. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Boscaro M. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2002;146(1):61-6.
68. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Boscaro M. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2):520-6.
69. Boland GW, Goldberg MA, Lee MJ, et al. Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: evaluation at PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1995;194(1):131-4.
70. Erasmus JJ, Patz EF, Jr., McAdams HP, et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168(5):1357-60.
71. Yun M, Kim W, Alnafisi N, Lacorte L, Jang S, Alavi A. 18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *J Nucl Med* 2001;42(12):1795-9.
72. Blake MA, Slattery JM, Kalra MK, et al. Adrenal lesions: characterization with fused PET/CT image in patients with proved or suspected malignancy--initial experience. *Radiology* 2006;238(3):970-7.
73. Jana S, Zhang T, Milstein DM, Isasi CR, Blaufox MD. FDG-PET and CT characterization of adrenal lesions in cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(1):29-35.
74. Metser U, Miller E, Lerman H, Lievshitz G, Avital S, Even-Sapir E. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses. *J Nucl Med* 2006;47(1):32-7.
75. Maurea S, Klain M, Mainolfi C, Ziviello M, Salvatore M. The diagnostic role of radionuclide imaging in evaluation of patients with nonhypersecreting adrenal masses. *J Nucl Med* 2001;42(6):884-92.
76. Tenenbaum F, Groussin L, Foehrenbach H, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a diagnostic tool for malignancy of adrenocortical tumours? Preliminary results in 13 consecutive patients. *Eur J Endocrinol* 2004;150(6):789-92.
77. Shimizu A, Oriuchi N, Tsushima Y, Higuchi T, Aoki J, Endo K. High [18F] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) uptake of adrenocortical adenoma showing subclinical Cushing's syndrome. *Ann Nucl Med* 2003;17(5):403-6.
78. Rao SK, Caride VJ, Ponn R, Giakovis E, Lee SH. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-positive benign adrenal cortical adenoma: imaging features and pathologic correlation. *Clin Nucl Med* 2004;29(5):300-2.
79. Ludwig V, Rice MH, Martin WH, Kelley MC, Delbeke D. 2-Deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in a giant adrenal myelolipoma. *Mol Imaging Biol* 2002;4(5):355-8.
80. Lin EC, Helgans R. Adrenal hyperplasia in Cushing's syndrome demonstrated by FDG positron emission tomographic imaging. *Clin Nucl Med* 2002;27(7):516-7.
81. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34(2):423-39, x.
82. Tsagarakis S, Kokkoris P, Roboti C, et al. The low-dose dexamethasone suppression test in patients with adrenal incidentalomas: comparisons with clinically euadrenal subjects and patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48(5):627-33.
83. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(4):1440-8.
84. Bernini GP, Moretti A, Oriandini C, Bardini M, Taurino C, Salvetti A. Long-term morphological and hormonal follow-up in a single unit on 115 patients with adrenal incidentalomas. *Br J Cancer* 2005;92(6):1104-9.
85. Garrapa GG, Pantanetti P, Arnaldi G, Mantero F, Faloia E. Body composition and metabolic features in women with adrenal incidentaloma or Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(11):5301-6.
86. Fernandez-Real JM, Engel WR, Simo R, Salinas I, Webb SM. Study of glucose tolerance in consecutive patients harbouring incidental adrenal tumours. Study Group of Incidental Adrenal Adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49(1):53-61.
87. Tabarin A, Enfer-Vattaut S, Latrabe V. Incidentalomes Surréaliens. *Medecine Clinique Endocrinologie et Diabète* 2006;Hors Série(Mars):11-20.

88. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, Saeger W, Allolio B, Winkelmann W. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(3):826-32.
89. Erbil Y, Ademoglu E, Ozbey N, et al. Evaluation of the cardiovascular risk in patients with subclinical Cushing syndrome before and after surgery. *World J Surg* 2006;30(9):1665-71.
90. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29(1):43-56.
91. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(11):4872-8.
92. Terzolo M, Pia A, Ali A, et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):998-1003.
93. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, Suzuki T, Watanabe T. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54(6):797-804.
94. Bernini G, Moretti A, Iacconi P, et al. Anthropometric, haemodynamic, humoral and hormonal evaluation in patients with incidental adrenocortical adenomas before and after surgery. *Eur J Endocrinol* 2003;148(2):213-9.
95. Lifante JC, Cenedese A, Fernandez Vila JM, Peix JL. [Impact of laparoscopy on the management of adrenal diseases. A retrospective study of 220 patients]. *Ann Chir* 2005;130(9):547-52.
96. Krane NK. Clinically unsuspected pheochromocytomas. Experience at Henry Ford Hospital and a review of the literature. *Arch Intern Med* 1986;146(1):54-7.
97. Voros DC, Smyrniotis B, Argyra E, Vadalouka A, Siafaka L, Papadimitriou J. Undiagnosed phaeochromocytomas in the perioperative period. *Eur J Surg* 1996;162(12):985-7.
98. Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, et al. Laparoscopic versus open posterior adrenalectomy: a case-control study of 100 patients. *Surgery* 1997;122(6):1132-6.
99. Modlin IM, Farndon JR, Shepherd A, et al. Pheochromocytomas in 72 patients: clinical and diagnostic features, treatment and long term results. *Br J Surg* 1979;66(7):456-65.
100. van Heerden JA, Roland CF, Carney JA, Sheps SG, Grant CS. Long-term evaluation following resection of apparently benign pheochromocytoma(s)/paraganglioma(s). *World J Surg* 1990;14(3):325-9.
101. Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, Evans DB. Adrenal cortical carcinoma. *World J Surg* 2001;25(7):914-26.
102. Hamoir E, Meurisse M, Defechereux T. [Is laparoscopic resection of a malignant corticoadrenaloma feasible? Case report of early, diffuse and massive peritoneal recurrence after attempted laparoscopic resection]. *Ann Chir* 1998;52(4):364-8.
103. Iacconi P, Bendinelli C, Miccoli P, Bernini GP. Re: A case of Cushing's syndrome due to adrenocortical carcinoma with recurrence 19 months after laparoscopic adrenalectomy. Re: Re: A case of Cushing's syndrome due to adrenocortical carcinoma with recurrence 19 months after laparoscopic adrenalectomy. *J Urol* 1999;161(5):1580-1.
104. Ushiyama T, Suzuki K, Kageyama S, Fujita K, Oki Y, Yoshimi T. A case of Cushing's syndrome due to adrenocortical carcinoma with recurrence 19 months after laparoscopic adrenalectomy. *J Urol* 1997;157(6):2239.
105. Deckers S, Derdelinckx L, Col V, Hamels J, Maiter D. Peritoneal carcinomatosis following laparoscopic resection of an adrenocortical tumor causing primary hyperaldosteronism. *Horm Res* 1999;52(2):97-100.
106. Cobb WS, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Laparoscopic adrenalectomy for malignancy. *Am J Surg* 2005;189(4):405-11.
107. Moinzadeh A, Gill IS. Laparoscopic radical adrenalectomy for malignancy in 31 patients. *J Urol* 2005;173(2):519-25.
108. Chan JE, Meneghetti AT, Meloche RM, Panton ON. Prospective comparison of early and late experience with laparoscopic adrenalectomy. *Am J Surg* 2006;191(5):682-6.
109. Gumbs AA, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20(3):483-99.

110. Henry JF, Defechereux T, Raffaelli M, Lubrano D, Gramatica L. Complications of laparoscopic adrenalectomy: results of 169 consecutive procedures. *World J Surg* 2000;24(11):1342-6.
111. Ting AC, Lo CY, Lo CM. Posterior or laparoscopic approach for adrenalectomy. *Am J Surg* 1998;175(6):488-90.
112. Palazzo FF, Sebag F, Sierra M, Ippolito G, Souteyrand P, Henry JF. Long-term outcome following laparoscopic adrenalectomy for large solid adrenal cortex tumors. *World J Surg* 2006;30(5):893-8.
113. Hanssen WE, Kuhry E, Casseres YA, de Herder WW, Steyerberg EW, Bonjer HJ. Safety and efficacy of endoscopic retroperitoneal adrenalectomy. *Br J Surg* 2006;93(6):715-9.
114. Bulow B, Jansson S, Juhlin C, et al. Adrenal incidentaloma - follow-up results from a Swedish prospective study. *Eur J Endocrinol* 2006;154(3):419-23.
115. Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2002;147(4):489-94.
116. Libe R, Giavoli C, Barbetta L, et al. A primary adrenal non-Hodgkin's lymphoma presenting as an incidental adrenal mass. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114(3):140-4.
117. Young WF, Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007;356(6):601-10.

Table 1 - Etiologies des incidentalomes surrénaliens

Tumeurs Corticales

Adénomes

Hyperplasia Nodulaire (dont bloc enzymatique en CYP21)

Carcinome

Tumeurs médullaires

Phéochromocytome

Ganglioneurome, Ganglioneuroblastome, neuroblastome

Autres tumeurs

Myelolipome

Lipome

Lymphome, hémangiome, angiomyolipome, hamartome, liposarcome, myome, fibrome, neurofibrome, tératome

Kystes and pseudokystes

Hématome and hémorragie

Infections, granulomatoses (dont tuberculose)

Métastases, Lymphomes, Leucémies

Masses extra-surréaliennes (diverticules digestifs, queue du pancréas, kystes et tumeurs du rein, rate accessoire, lésions vasculaires)

Tableau 2:

Résultats des études ayant évalué les performances du scanner sans injection pour le diagnostic d'adénome.

ETUDE	ANNEE	SEUIL (UH)	SENSIBILITE	SPECIFICITE
Lee et al	1991	0	47	100
Van Enkel et al	1994	16,5	95	100
Miyake et al	1995	15	64	100
Mc Nichols et al	1995	12	94	100
Kordobkin et al	1996	18	85	100
Outwater et al	1996	18	70	100
Szolar et al	1997	11	61	100
Boland et al	1997	13	100	100
Boland et al (data calculées à partir des séries précédentes)	1998	10	71	98
Blake et al	2006	10	56	100
		0	17	100
Hamrahian	2004	10	40,5	100
		20	58,2	96,9

Tableau 3 :

Performances des mesures du wash out absolu et relatif pour le diagnostic d'adénome. Les chiffres rapportés par Blake et al concernent le diagnostic de lésion maligne

Série	année	Wash out absolu			Wash out relatif		
		Seuil %	Sensibilité	Spécificité	Seuil (UH)	Sensibilité	Spécificité
Szolar et al	1998	?	92	95			
Caoili et al	2000	60	89	95	40	83	93
Pena et al	2000	?			50	98	100
Caoili et al	2002	60	86	92	40	82	92
Szolar et al	2005	50	100	100	40	100	100
Blake et al (Dg de lésion maligne)	2006	52	100	98	37.5	100	95