Diagnostic et prise en charge des incidentalomes surrénaliens

M. Dolz

a Service d'endocrinologie et maladies métaboliques, HIA Bégin, 69 avenue de Paris – 94163 Saint-Mandé.

Résumé

L'amélioration des techniques d'imagerie et leur plus grande disponibilité a conduit à la découverte de plus en plus fréquente de masses surrénaliennes cliniquement silencieuses : les incidentalomes surrénaliens. Leur prise en charge constitue un vrai défi pour la médecine moderne, car un des principaux enjeux soulevés par la mise en évidence d'un incidentalome surrénalien est de ne pas méconnaître une pathologie grave (une tumeur hypersécrétante et/ou une tumeur maligne) tout en évitant de multiplier les examens inutiles, angoissants et coûteux. L'objectif principal de cet article et de préciser la conduite à tenir diagnostique para-clinique (radiologique et hormonale) devant un incidentalome surrénalien, démarche qui a fait l'objet des recommandations de la Société française d'endocrinologie en 2007 et sur laquelle nous nous baserons.

Mots-clés : Évaluation hormonale. Imagerie. Incidentalome surrénalien. Stratégie diagnostique. Surveillance.

Abstract

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ADRENAL INCIDENTALOMAS.

The improvement of radiological techniques and their increasing availability has resulted in the increasingly frequent identification of clinically inapparent adrenal masses: adrenal incidentalomas. Their management constitutes a real challenge for modern medicine, because when an unsuspected adrenal mass is found, one of the key issues is to exclude a serious medical condition (a hormonally active or malignant tumour), while avoiding unnecessary, alarming and costly tests. Based on the approach developed in the recommendations of the French Society of Endocrinology in 2007, the main objective of this article is to clarify the radiological and hormonal assessment of the patients with adrenal incidentaloma.

Keywords : Adrenal incidentalomas. Diagnostic strategy. Hormonal assessment. Radiology. Follow-up.

DOSSIER

Définition

Le terme incidentalome désigne une masse surrénalienne uni- ou bilatérale de 1 cm ou plus découverte fortuitement lors d'un examen d'imagerie réalisé pour un autre motif que l'exploration d'une pathologie surrénalienne. Cela exclut les lésions découvertes dans le cadre des explorations pour syndromes génétiques de prédisposition aux tumeurs surrénaliennes (néoplasies endocriniennes multiples de type 1 et 2 en particulier). Le seuil de 1 cm ou plus est retenu, considérant que les lésions de plus petite taille (< 1 cm) sont peu susceptibles de correspondre à des entités délétères et ne nécessitent donc pas d'être explorées (1, 2).

M. DOLZ, médecin principal, professeur agrégé du Val-de-Grâce.

Correspondance : Monsieur le médecin principal M. DOLZ, Service d'endocrinologie et maladies métaboliques, HIA Bégin, 69 avenue de Paris – 94163 Saint-Mandé.

E-mail : manuel.dolz@intradef.gouv.fr

Épidémiologie

L'intérêt épidémiologique est évident car la prévalence des incidentalomes est en progression constante, proportionnellement à l'augmentation du nombre d'examens radiologiques de plus en plus sensibles. Ainsi, les données de la littérature montrent qu'ils sont observés chez 0,3 à 4,4 % des patients ayant bénéficié d'un scanner (3, 4). Les séries autopsiques trouvent une prévalence moyenne de 2,2 % (de 1,4 à 2,9 %) (4). La prévalence augmente avec l'âge, l'existence d'une obésité, d'un diabète ou d'une hypertension artérielle (5). Ils affectent autant les hommes que les femmes.

Les incidentalomes répondent à de multiples étiologies (ils peuvent être sécrétant ou non, bénins ou malins) dont la fréquence varie selon l'environnement dans lequel ont été explorés les patients. Dans les services de médecine interne ou d'endocrinologie l'étiologie dominante est l'adénome corticosurrénalien non sécrétant (70 %). À l'opposé, dans les séries oncologiques prédominent les métastases de mélanome, de lymphome, de cancer

bronchique ou mammaire. En 1998, une étude portant sur plus de 1 600 patients atteints de cancers rapporta la présence d'une tumeur surrénalienne chez 5,8 % d'entre eux lors de leur présentation initiale (6).

Stratégie d'exploration morphologique

Il s'agit de la 1re étape dans la démarche diagnostique paraclinique, dont l'objectif est de déterminer les critères en faveur de la bénignité ou de la malignité de la masse surrénalienne. L'examen de référence est ici le scanner dont la réalisation répond à des critères de qualités stricts.

L'analyse doit être faite sur des coupes fines de 2 à 5 mm d'épaisseur selon la taille de la tumeur (2 mm pour les lésions de moins de 2 cm), jointives et visualisées de préférence sur des plans de coupes multiples pour permettre une reconstruction planaire en temps réel. L'acquisition doit impérativement se faire dans un premier temps sans injection de produit de contraste, permettant l'analyse de la densité spontanée (indispensable), puis, si cela est justifié, après injection de produit de contraste iodé avec acquisition au temps portal (à la fin de l'injection) et au temps veineux tardif (10 à 15 min après injection). Dans ces conditions, le scanner permet de vérifier l'origine surrénalienne de la masse, éliminant ainsi les lésions provenant des structures de voisinages (reins, pancréas, rate, ganglions lymphatiques, vaisseaux…). Cependant il n'est pas toujours facile de s'en assurer en cas de masse volumineuse qui peut englober la surrénale mais qui n'est pas d'origine surrénalienne. Cet examen précise le caractère uni (90 %) ou bilatéral de la masse (dont la prise en charge est légèrement différente). Enfin elle permet de rapporter l'existence éventuelle d'adénopathies de voisinage.

Parmi les critères scannographiques importants à considérer pour différencier les tumeurs bénignes des tumeurs malignes on retrouve la taille, l'aspect des contours et la Densité spontanée (DS). En effet, plus la lésion est volumineuse, plus le risque de malignité est élevé. Dans la revue de Grumbach et al, il est retrouvé moins de 2 % de tumeurs malignes au sein des incidentalomes de moins de 4 cm, contre 25 % quand ils dépassent 6 cm de plus grand diamètre (7). Mais la malignité ne peut être exclue uniquement sur le critère de la petite taille de la masse. De même, les lésions dont le contour est irrégulier sont plus suspectes. Toutefois, la DS de la tumeur reste l'élément à déterminer en priorité. Classiquement les adénomes contiennent une grande quantité de lipides intra-cytoplasmiques et la détermination de la DS est une méthode fiable pour évaluer la richesse en lipide de la lésion (8). Elle repose sur la mise en place d'une région d'intérêt circulaire sur la coupe passant par le plus grand diamètre et incluant une surface d'au moins 1/3 du volume de la lésion (fig. 1). Par cette méthode, on exclut les pixels les plus périphériques qui sont susceptibles de contenir des volumes partiels avec la graisse environnante et donc de fausser l'analyse densitométrique. Il faut aussi éviter les régions calcifiées et les zones nécrotiques, qui n'ont

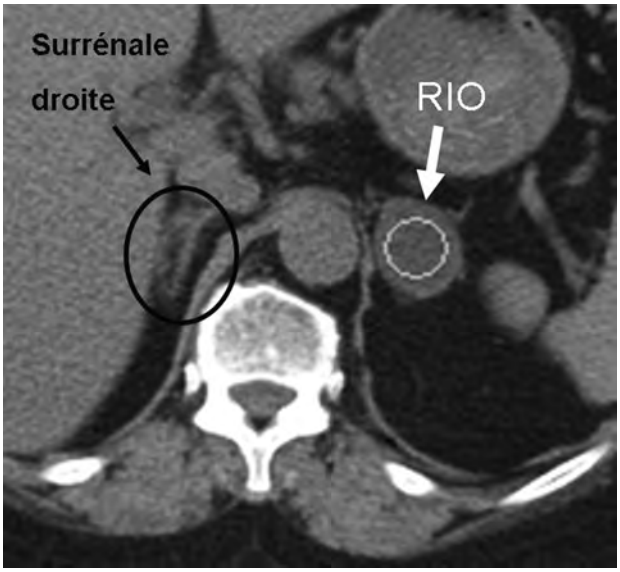


Figure 1. ***Region of interest*** **(RIO) positionné au niveau d'une lésion hypodense homogène du corps de la surrénale gauche, mesurée à 35 x 26 mm, Il permet de déterminer la densité spontanée de la masse (ici -2 UH en faveur d'un adénome). La surrénale droite apparaît normale (flèche et cercle noirs).**

pas de signification péjorative mais qui compliquent l'analyse de la densité.

Une DS < 10 UH (Unité Hounsfield) témoigne d'une lésion riche en lipides et autorise à poser le diagnostic de lésion bénigne avec une sensibilité de 80 % et une spécificité de 96 % (9). La spécificité atteint 100 % si la tumeur apparaît homogène, de contour net et avec un diamètre < 4 cm stable sur un suivi de 2 ans. Pour certains auteurs, une DS > 42 UH a été rapportée comme étant très évocatrice de la malignité quels que soient les résultats des autres mesures (10).

Cependant il faut garder à l'esprit que 30 % des adénomes bénins ont un faible contenu en lipides (11). Aussi pour toute lésion dont la DS est supérieure ou égale à 10 UH il est indispensable de réaliser une acquisition après injection de produit de contraste (en l'absence de contre-indications : allergie, grossesse, insuffisance rénale…). Ces séquences après injection permettent d'évaluer la cinétique d'élimination du produit de contraste par la tumeur. Les lésions bénignes sont caractérisées par une élimination plus rapide du produit de contraste que les lésions malignes (12). Ainsi un lavage (*Wash-out*) absolu > 60 % est en faveur de la bénignité (fig. 2) avec une sensibilité qui atteint 95-98 % selon les études et une spécificité proche de 100 % (11, 13, 14).

Les données de la littérature concernant l'IRM indiquent qu'elle n'apporte pas plus d'éléments qu'un scanner de bonne qualité. Elle sera donc réalisée en seconde intention en cas de contre-indication au scanner (1). Les séquences de type phase (sommation du signal des protons de la graisse et de l'eau) et opposition de phase (soustraction du signal des protons de la graisse au signal des protons de l'eau) sont intéressantes pour différencier les tumeurs bénignes des tumeurs malignes (15). Une franche diminution du signal en opposition

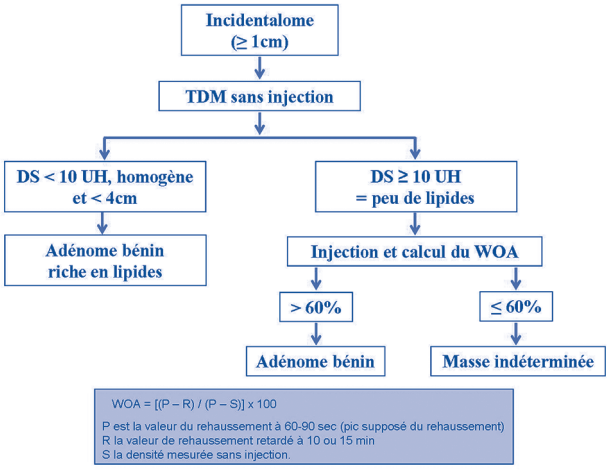


Figure 2. Algorithme pour la caractérisation des incidentalome au scanner. Le « wash out » (WO) traduit le relargage du produit de contraste iodé par la tumeur. L'injection de produit de contraste iodé doit être au minimum d'1mg d'iode/kg et les acquisitions effectuées à 60-90 secondes, puis 10 à 15 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.

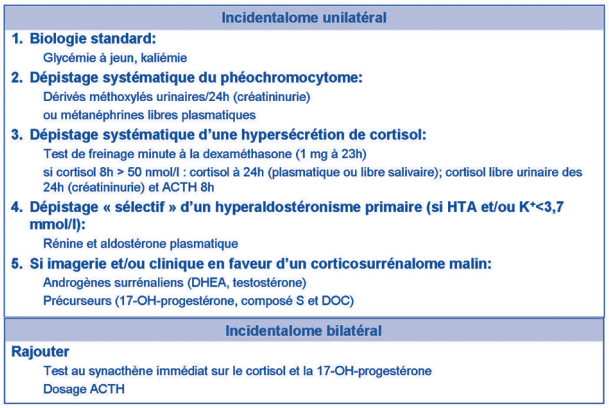


Figure 3. Évaluation biologique recommandée.

de phase témoigne d'un important contenu lipidique. Pour la Société Française d'Endocrinologie (SFE), une diminution ≥ 20 % est en faveur de la bénignité avec une sensibilité de 100 % pour les adénomes dont la DS au scanner se situe entre 10 et 20 UH. Pour Haider et al, ce seuil de 20 % offre une sensibilité de 89 % pour les adénomes dont la DS au scanner se situe entre 10 et 30 UH (16). Les tumeurs malignes et les métastases étant plus riches en eau, elles présentent une faible diminution du signal en opposition de phase.

À l'inverse, pour les incidentalomes découverts en IRM (situation moins fréquente mais en augmentation, du fait de l'amélioration de la résolution spatiale des IRM digestives) un résultat en faveur d'un adénome ne nécessitera pas la réalisation d'un scanner.

Stratégie d'exploration biologique

En parallèle à la caractérisation morphologique, le 2e élément indispensable dans la stratégie d'exploration des incidentalomes consiste à identifier les lésions sécrétantes (fig. 3). Les recommandations de la SFE insistent sur le caractère systématique de certains dosages car quelle que soit la taille de l'incidentalome une prise en charge chirurgicale sera indiquée en cas d'hypersécrétion hormonale à risque (1).

Une glycémie à jeun sera dosée pour dépister une hyperglycémie en faveur d'un hypercortisolisme. Elle peut également se rencontrer en cas de phéochromocytome (Phéo).

La recherche d'un Phéo est obligatoire en raison de la fréquence de cette tumeur parmi les incidentalomes (4 %), mais surtout du fait du risque (potentiellement mortel) que représente une hypersécrétion de catécholamines non diagnostiquée. Son dépistage reposera sur le dosage des métanéphrines. En effet, les cellules chromaffines de la médullo-surrénale métabolisent les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) qui sont converties dans la cellule en dérivés méthoxylés (ou métanéphrines : métanéphrine et normétanéphrine) dont la libération intravasculaire est continue. La mesure des métanéphrines est un test diagnostic beaucoup plus fiable que la mesure des catécholamines dont la sécrétion est imprévisible. Dans le contexte des incidentalomes, le dosage des métanéphrines fractionnées urinaires sur 24h (avec dosage de la créatininurie pour s'assurer d'un recueil complet) a été bien évalué et possède une bonne sensibilité et spécificité (17, 18). Elles sont le reflet des catécholamines endogènes mais aussi du métabolisme de certains aliments qui sont sulfo-conjugués dans le tissu gastro-intestinal. Une alternative consiste à effectuer un dosage des métanéphrines libres plasmatiques (qui reflètent uniquement le métabolisme des catécholamines endogènes), mais celui-ci n'est actuellement pas remboursé (43 €). Ce dosage a été moins largement évalué dans l'exploration des incidentalomes surrénaliens, mais présente toutefois une sensibilité et une spécificité équivalente au dosage urinaire (19). En cas d'insuffisance rénale, on préférera le dosage plasmatique.

Une hypersécrétion sera hautement probable en cas de valeur supérieure à trois fois la normale ; la présence d'un Phéo restera suspectée avec un taux est inférieur à 3 fois la normale, notamment lorsque le scanner sera en faveur d'une lésion tissulaire qui se rehausse de façon très intense après injection (*cf infra*) et dont le *wash-out* est faible (8).

Attention toutefois aux faux positifs liés à certains médicaments nécessitant leur arrêt 5 à 15 jours avant les dosages : anti-dépresseurs tricycliques et venlafaxine (inhibe la recapture des catécholamines), traitements anti-parkinsonniens (levodopa, inhibiteur de la COMT, de la mono-amine oxydase…), salazopyrine (dont le métabolite augmente artificiellement le dosage urinaire par interférence analytique) et paracétamol (si dosage plasmatique effectué par HPLC). Le dosage de l'acide vanillymandélique ne doit plus être fait car il manque de sensibilité.

Pour le dépistage d'une hypersécrétion de cortisol, souvent modeste appelée « infra-clinique » (*cf infra*), il est recommandé de réaliser systématiquement un test de freinage minute. Ainsi un taux de cortisol plasmatique à 8h qui reste supérieur à 50 nmol/l le lendemain matin de la prise de 1 mg de dexaméthasone à 23 heures sera en faveur d'une hypersécrétion avec une sensibilité de 98 % et une spécificité de 80 % (20). Ce résultat devra alors être confirmé par la détermination du cortisol libre sur les urines des 24 h associée à un dosage du cortisol plasmatique ou salivaire à minuit et par le dosage de l'ACTH plasmatique le matin. Tous ces dosages devront être interprétés en tenant compte de facteurs favorisant les faux-positifs : grossesse et prise d'œstrogène pour le dosage du cortisol plasmatique, prise d'inducteurs enzymatiques pour le freinage, insuffisance rénale et prise de glycirrhizine pour le dosage urinaire des 24 h.

En fonction du contexte, d'autres dosages hormonaux sont recommandés. En présence, d'une HTA et/ou d'une kaliémie < 3,7 mmol/l, il est recommandé de dépister un Hyperaldostéronisme primaire (HAP) par la mesure couplée de rénine et d'aldostérone. Dès 1965, Conn évoquait le fait que l'hypokaliémie était un marqueur biochimique de survenue tardive voire absent (21). Les données de la littérature récente lui donne raison avec présence d'une hypokaliémie < 3,5 mmol/l chez seulement 9 à 37 % des patients avec un HAP (22,23). Pour le dépistage, il faut s'assurer que l'hypokaliémie soit corrigée (l'hypokaliémie peut partiellement inhiber la sécrétion d'aldostérone) et que la natriurèse dépasse 100 mmol/24h (dosage réalisé dans des conditions d'apport sodé libre). Les traitements interférant avec le système rénine-angiotensine seront idéalement arrêtés 6 semaines avant pour l'aldactone et l'éplérénone et 15 jours avant pour les béta-bloqueurs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de type 1 à l'angiotensine 2 et les inhibiteurs calciques (24). Les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques à longue demi-vie (essentiellement le vérapamil à libération prolongée), les centraux et les alpha-bloquants ont peu d'influence sur ces dosages hormonaux. Il est préférable d'arrêter les anti-inflammatoires non stéroïdiens (2 semaines) car ils modifient l'action des prostaglandines sur la sécrétion de rénine et les produits qui contiennent de la réglisse (6 semaines) qui peuvent être responsables d'un syndrome d'excès apparent en minéralocorticoïdes par inhibition de la 11-β-OH-stéroïde déshydrogénase de type 2. Le diagnostic reposera sur la dissociation entre une aldostérone élevée et une rénine basse. Aussi, une élévation de l'aldostérone à plus de 500 pmol/l en positions assise et > 550 pmol/L à l'orthostatisme associée à un rapport aldostérone/rénine > 64 pmol/mU à deux reprises en position assise sont retenus par l'équipe de l'Hôpital européen Georges Pompidou (HEGP). Ces seuils offrent une sensibilité de 70 % pour une spécificité de 96 %. Les dosages de rénine et d'aldostérone doivent respecter des conditions pré-analytiques strictes pour être interprétables : prélèvement sur tube EDTA, maintien de l'échantillon sanguin à température ambiante le plus brièvement possible avant centrifugation et congélation (25). Il faut éviter le prélèvement sur glace qui active la transformation de pro-rénine inactive en rénine active. Chez la femme sous pilule oestro-progestative (notamment celles contenant de la drospérinone) il faut éviter le dosage direct de rénine par méthode enzymatique qui augmente le risque de faux positif. L'obtention de conditions optimales de mesures du rapport aldostérone/rénine est complexe et justifie souvent d'une hospitalisation qui engendre un surcoût non négligeable du dépistage. Des tests de confirmation sont proposés par certaines équipes dont le but est de montrer l'absence de freinage de l'adostérone plasmatique ou urinaire (test de charge sodée intra-veineuse ou par voie orale, test de suppression par la fludrocortisone et test au captopril), qui théoriquement signera la sécrétion autonome d'aldostérone. Cependant, il n'existe aucun consensus sur les seuils de significativité de ces tests qui sont variables selon les équipes. Par ailleurs on ne dispose pas d'études comparatives de ces différents tests (26).

En cas d'incidentalome surrénalien bilatéral, un dosage de cortisol et de 17-hydroxy-progestérone de base et après stimulation par synacthène immédiat permettra d'éliminer une insuffisance surrénalienne périphérique, par destruction du cortex surrénalien ou par bloc en 21-hydroxylase. Le dosage d'ACTH appréciera le degré d'autonomie surrénalienne (1).

Enfin si la clinique et l'imagerie font d'emblée suspecter une tumeur corticosurrénalienne maligne, le dosage des androgènes surrénalien (DHEA, testostérone) et des précurseurs (17-hydroxy-progestérone, composé S et DOC) pourra être prescrit.

Diagnostic étiologique

Hématomes surrénaliens

Le contexte est souvent évident. Il faut savoir l'évoquer notamment après un traumatisme abdominal récent, en cas de traitement anticoagulant ou d'antécédent de syndrome des antiphospholipides (27). Ils peuvent aussi être secondaires au stress d'une chirurgie, à un sepsis (syndrome de Waterhouse-Frederichsen) ou dans les suites d'un cathétérisme des veines surrénaliennes. Lorsqu'ils sont aigus ou sub-aigus, au scanner il s'agit de masses spontanément hyperdenses (50 à 100 UH) qui peuvent inquiéter mais qui ne prennent pas le produit de contraste. En IRM, ils apparaissent en hypersignal T1 et T2 avec là aussi absence de rehaussement après injection de gadolinium. Les hématomes surrénaliens évoluent vers la régression avec diminution de l'hyperdensité spontanée et du volume de la masse lors des TDM de surveillance, avec présence de calcifications surrénaliennes séquellaires. Le principal piège diagnostic est de méconnaître une authentique pathologie surrénalienne sous-jacente qui a saigné (fig. 4) et qui elle ne régressera pas.

Enfin il est important de se souvenir que les hématomes bilatéraux exposent au risque d'insuffisance surrénalienne d'apparition brutale, justifiant un dépistage systématique. Elle est parfois réversible avec la résorption des hématomes.

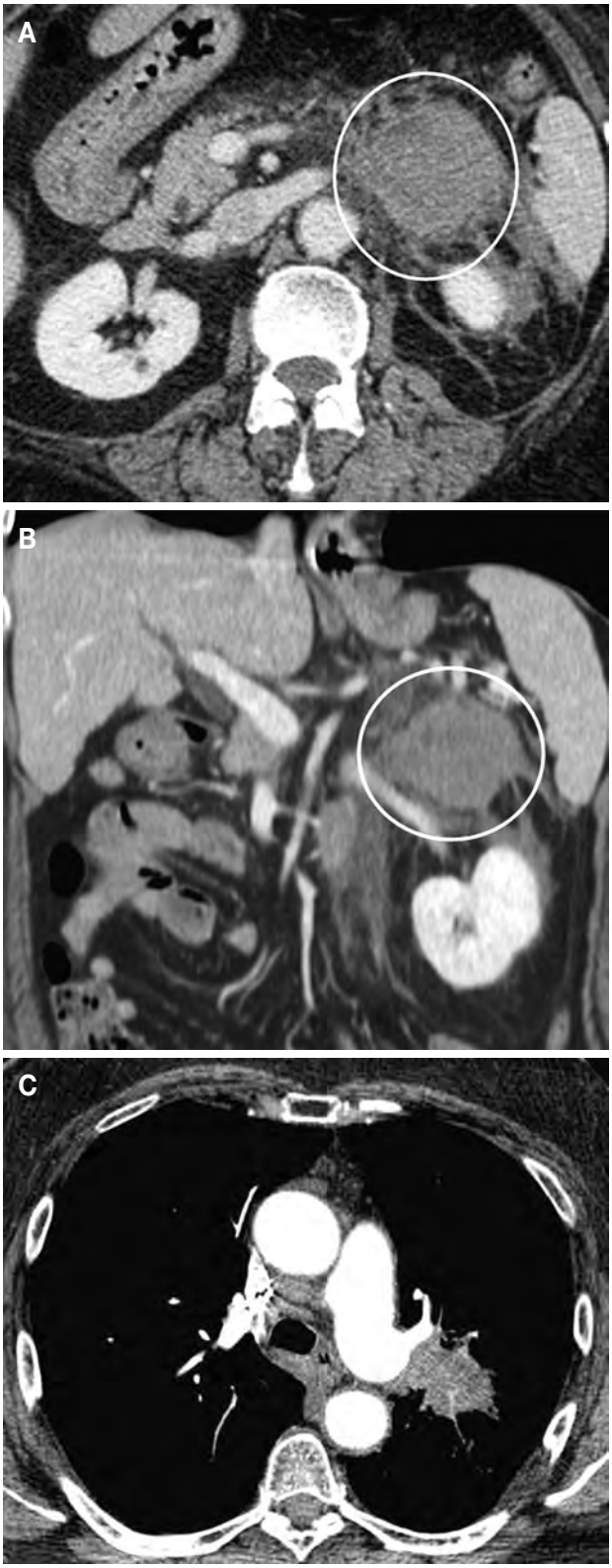


Figure 4. Masse rétropéritonéale de la loge surrénalienne gauche, mesurée à 60 x 50 mm dans le plan transverse sur 80 mm de hauteur, apparaissant discrètement hétérogène, sans variation significative de sa densité sur les deux temps de l'examen (55 UH), évoquant un hématome (3a). La lésion refoule le rein gauche vers le bas (3b). Cet hématome survient sur métastase surrénalienne d'un adénocarcinome bronchique gauche (3c) : masse spiculée de 4 cm de grand axe, hilaire supérieure gauche.

Myélolipomes

Il s'agit de tumeurs bénignes non sécrétantes du sujet âgé (6e-8e décades), composées d'éléments histologiques de la moelle osseuse et riches en graisse (28). La proportion de graisse est variable, mais ils apparaissent très hypo-intenses au scanner, avec une DS de -40 à -100 UH qui permet d'affirmer le diagnostic. Ils sont parfois hétérogènes et la présence de calcifications est décrite dans 20 % des cas. Ces tumeurs ne dégénèrent jamais et ne justifient donc d'aucun traitement. Mais une surveillance est nécessaire lorsque le volume est important en raison du risque de saignement intra-lésionnel. L'IRM n'a ici aucun intérêt.

Les Kystes surrénaliens

Les kystes représentent 5 à 7 % des incidentalomes. Ils sont de nature variable (29). Il s'agit le plus souvent de kystes épithéliaux ou endothéliaux et plus rarement de pseudo-kystes (qui se caractérisent par une paroi fibreuse sans structure épithéliale ou endothéliale) ou de kystes parasitaires (localisation de l'hydatidose qui est exceptionnellement isolée). Il s'agit de lésions arrondies ou ovales de volumes variables (leur diamètre peut atteindre 12 cm) et de densité liquidienne (de 0 à -20 UH au scanner, en hyposignal T1 homogène et hypersignal T2 à l'IRM). Les kystes ne prennent jamais le contraste (injection non indispensable du fait de la DS < 10 UH) en dehors d'une coque fine ou d'éventuelles cloisons. Une paroi fine (< 3 mm) est un critère obligatoire pour la bénignité. Des calcifications périphériques sont fréquentes. Une prise en charge chirurgicale se justifie en cas de kyste volumineux (> 6 cm) et/ou inhomogène (présence d'une composante nodulaire tissulaire intrakystique) et/ou dont la densité spontanée est augmentée). En effet, toujours se souvenir que certains pseudo-kystes relèvent potentiellement de phénomènes de dégénérescence tumorale.

Tumeurs malignes

Une masse surrénalienne révélant une néoplasie extra-surrénalienne est une situation clinique très rare : 0,4 % des cas dans les séries ayant exclu les patients aux antécédents néoplasiques (30). Il faudra y penser devant une atteinte bilatérale, en présence de critères de malignité au scanner et/ou à l'IRM, ou devant une lésion qui augmente de volume lors de la surveillance. Les métastases sont souvent riches en eau, elles apparaissent en hypersignal T2 sans diminution significative du signal en opposition de phase.

Lors de la publication des recommandations de la SFE en 2008, la place de la Tomodensitométrie à émission de positrons (TEP) au 18F-fluorodéoxyglucose (18F-FGD) pour différencier les lésions bénignes des lésions malignes n'était pas encore clairement démontrée (1). Plusieurs publications permettent maintenant de le positionner comme un outil diagnostic prometteur. La fixation physiologique des surrénales au 18F-FDG est peu intense et sa positivité (fixation pathologique) est généralement retenue lorsque la fixation surrénalienne

est supérieure à la fixation hépatique. Selon Groussin et al, la sensibilité pour le diagnostic de malignité est de 100 % avec une spécificité de 88 % pour une valeur de fixation normalisée (SUV – *Standardized Uptake Value*) surrénale/foie > 1,45 (31). Dans cette étude prospective, lorsque ce critère était appliqué aux lésions suspectes en TDM (densité > 10 UH, WOA < 50 % ici), toutes les lésions avec un SUV surrénale/foie < 1,45 étaient bénignes.

Des données plus anciennes décrivaient des masses surrénaliennes bénignes (confirmées à la biopsie) qui fixaient à la TEP : adénome cortisolique avec syndrome de cushing préclinique et un myelolipome (32). Leur fixation était alors décrite comme moins intense que les métastases. Attention, la plupart des phéochromocytomes, même bénins, fixent le 18F-FDG. Plus récemment, ce manque de spécificité (possibilité de faux positifs) de la TEP a été également décrite par Groussin et al (31). En synthèse, hors contexte néoplasique connu, la réalisation d'une TEP-18F-FDG reste non consensuelle. Sa réalisation systématique ne peut donc pas être recommandée. Mais elle doit donc être discutée au cas par cas, notamment devant une lésion de nature incertaine (ne présentant pas de caractéristique de bénignité, ni d'aspect typiquement en faveur de la malignité).

De nos jours, la ponction biopsie surrénalienne reste l'examen de référence pour mettre en évidence le caractère métastatique d'une masse surrénalienne. Sa réalisation devant une lésion suspecte de malignité ne se discutera qu'après avoir éliminé un Phéo. Il s'agit d'un geste invasif (réalisée sous guidage scannographique par voie transhépatique à droite et par voie directe postérieure à gauche) qui expose dans 3 % des cas à des complications d'ordre hémorragique au niveau hépatique, rénal et pulmonaire.

À l'inverse, chez les patients avec un antécédent de tumeur maligne, la découverte d'un incidentalome surrénalien est une situation beaucoup plus fréquente et doit toujours faire suspecter une métastase. Rappelons que par définition les lésions découvertes lors des bilans d'extension d'un cancer devraient être exclues du champ des incidentalomes. Par ordre de fréquence, les tumeurs les plus susceptibles de métastaser au niveau surrénalien sont les mélanomes, les lymphomes, les cancers du poumon, du sein, du rein de l'ovaire ou du colon. Leur prévalence dans la littérature varie selon le service considéré : dans les séries oncologiques, les métastases surviennent chez 45 à 73 % des patients (33). L'atteinte est souvent bilatérale et associée à d'autres métastases évidentes. Selon la SFE, une TEP-18F-FGD est à réaliser dans ce contexte néoplasique car les métastases surrénaliennes sont décrites comme fixantes. La sensibilité de cet examen selon le type de tumeur est de 93-100 % avec une spécificité de 93 à 96 % (34). La valeur prédictive négative de la TEP est excellente, supérieure à 95 %. Ainsi en présence d'un cancer connu, l'absence de fixation surrénalienne à la TEP-18F-FGD est en faveur de la bénignité. Dans ce contexte de cancer connu, la réalisation d'une biopsie ne s'envisagera que si le fait de découvrir une atteinte métastatique surrénalienne modifiera le pronostic et la prise en charge de la tumeur primitive.

En dehors des métastases, la principale tumeur maligne primitivement surrénalienne est le corticosurrénalome malin (CSM). Il s'agit d'une tumeur rare dans la population générale : l'incidence varie de 0,7 à 2 cas par million d'habitants (35). Cependant la prévalence atteint 5 % au sein des incidentalomes surrénaliens, avec une prévalence de 1 à 3 % dans les séries endocrinologiques (36). Il s'agit d'une tumeur au pronostic redoutable : la survie à 5 ans est inférieure à 40 % avec une médiane de survie à 1 an (37). Il existe deux pics de fréquence : l'enfant et l'adulte entre la 40 et 50 ans. Les circonstances de découvertes habituelles sont dominées soit par un syndrome tumoral, soit une hypersécrétion hormonale responsable d'un syndrome de cushing avec virilisation ou un hirsutisme avec virilisme pur (10 %) ou un tableau clinique d'HAP par synthèse de précurseurs. Ces tableaux pourront être retrouvés *a posteriori*. Les CSM peuvent être non fonctionnels. L'incidentalome surrénalien est dans 95 % des cas volumineux (> 5 cm), hétérogène avec des marges irrégulières et présente une DS > 10 UI et un WAO < 50 % (38). Le scanner thoraco-abdomino-pelvien permet alors d'évaluer la présence d'une invasion locorégionale (tissu adipeux, ganglions abdominaux, médiastinaux ou pelviens, veine cave, veine rénale, organes adjacents) ou des métastases à distance (foie, poumon, os, péritoine). Une TEP-18F-FDG sera nécessaire pour le bilan d'extension, recherchant de métastases à distance qui sont parfois silencieuses et uniquement révélées par cet examen. La biopsie est contre-indiquée en raison de performances diagnostiques médiocres et d'un risque majeur de dissémination. Sur le plan hormonal, les sécrétions sont multiples et dominées par les précurseurs. Le marquage SF1 (steroidogenic factor 1) est l'élément le plus sensible en immunohistochimie pour le diagnostic de CSM. Le pronostic sera fonction de la classification ENSAT (*European Network for the Study of Adrenal Tumors*) et de la qualité du geste opératoire initial qui doit être pratiqué dans un centre expert (défini par un nombre de surrénalectomies > 10/an) possédant un centre de ressources biologiques.

Tumeurs avec hypersécrétions hormonales

Le Phéo est une tumeur rare dont la prévalence est estimée à 0,05-0,2 % (39) chez les sujets hypertendus. Mais la prévalence du Phéo parmi les incidentalomes est plus importante et varie entre 3,1 et 4,6 %, dont 4,2 % dans une étude récente colligeant 1 004 incidentalomes (40). Une publication portant sur 381 incidentalomes rapporte une prévalence de 2 % si le diamètre de l'incidentalome est inférieur ou égal à 3 cm et de 8,3 % au-delà (41). Sa recherche devant tout incidentalome surrénalien doit être systématique car il peut mettre en jeu le pronostic vital du patient, notamment en cas de chirurgie, d'anesthésie générale ou de biopsie. Son dépistage se justifie également en raison de son caractère asymptomatique dans 20-50 % des cas (synthèse de métanéphrines biologiquement inactives par exemple). L'examen clinique s'attachera cependant

rétrospectivement à trouver des symptômes tels qu'une HTA avec poussées hypertensives paroxystiques plus ou moins associée avec la classique mais rare triade de Ménard (présente que dans moins de 25 % des cas) qui combine des céphalées pulsatiles et intenses, des sueurs profuses et des palpitations (spécificité 90 %). Parfois l'interrogatoire retrouvera des douleurs abdominales atypiques, un malaise avec pâleur du visage, une anxiété, des tremblements. Son aspect en TDM est non spécifique avec une DS moyenne classiquement > 10 UH (en moyenne 17 UH et souvent > 30 UH) avec prise de contraste intense et absence de WAO significatif (42, 43) (fig. 5). Il existe cependant de rares Phéos riches en graisse et hypodenses (de 5 à 10 UH) pouvant mimer un adénome surrénalien (44). Cela justifie de ne jamais négliger les dépistages biologiques qui doivent être systématiques. L'aspect peut aussi être celui d'un kyste avec paroi épaisse notamment lorsqu'il est volumineux, témoignant d'hémorragie ou d'une nécrose intra-lésionnelle (fig. 6). En IRM, il apparaîtra en isosignal par rapport au foie, avec un hypersignal en T2 très évocateur (sauf si la masse est volumineuse avec signe de nécrose ou d'hémorragie intra lésionnelle). Il existe un rehaussement intense à l'injection de gadolinium.

Quand le diagnostic biologique est établi, une scintigraphie MIBI (méta-iodobenzylguanidine, I^{123}), analogue de la guanétidine qui s'accumule peu dans les granules de sécrétion de la médullosurrénale normale mais de façon intense dans ceux des Phéo, est indiquée. Sa sensibilité est de 90 % et sa spécificité est proche de 99 % (45). Elle est particulièrement utile pour détecter les localisations extra-surrénaliennes associées et/ou des lésions multiples ou métastatiques extra-abdominales (1). En effet, le Phéo est malin dans 10 % des cas, attesté par la présence de métastases. Elles atteignent initialement les ganglions et l'os, puis le poumon et le foie. Dans 30 à 40 % des cas, le Phéo survient dans un contexte génétique qui sera suspecté devant une atteinte bilatérale ou un Phéo survenant chez un sujet jeune (20-30 ans) chez lequel on recherchera des caractéristiques phénotypiques propres à chacune des formes génétiques connues : neurofibromatose de type 1 (ou maladie de Von Recklinghausen), néoplasie endocrinienne de type 2 (2A ou 2B, respectivement Syndrome de Sipple ou Gorlin) et une maladie de Von Hippel Lindau de type 2A ou 2C. Mais de nouveaux gènes sont associés à des Phéo familiaux : SDHA, SDHB, SDHD, SDHAF2, TMEM127, MAX, KIF1B et PHD2 (46). De plus ces dernières années, deux profils hormonaux de Phéo ont été distingués : l'un sécrétant majoritairement de l'adrénaline et l'autre secrétant essentiellement la noradrénaline. Cela peut aider à orienter les tests génétiques. Les patients porteurs de mutations de VHL, SDHB et SDHD ont une sécrétion quasi-exclusive de normétanéphrine, alors qu'une élévation de métanéphrine est également présente en cas de NEM2 ou de NF1 (47). Les résultats des analyses immunohistochimiques réalisées sur le tissu tumoral, lorsqu'ils sont disponibles, peuvent aussi être utilisés pour guider le génotypage (48). La prise en charge des phéochromocytomes a fait l'objet de recommandations rédigées sous l'égide du Réseau COMETE Cancer de la surrénale (49).

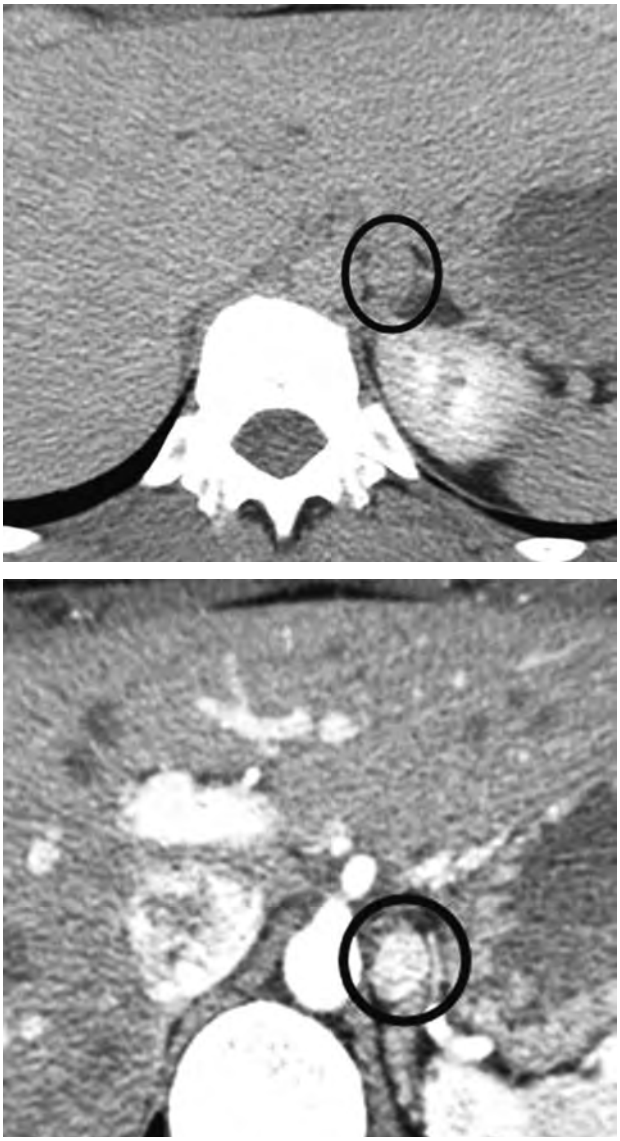


Figure 5. Phéochromocytome du corps de la surrénale gauche de 15 mm de grand axe, ovalaire, apparaissant bien délimité, homogène et sans calcification. Cette lésion présente une densité spontanée à 36 UH. Elle présente un fort rehaussement : au temps portal, sa densité est mesurée à 144 UH et à 98 UH au temps tardif. Le Wash-out absolu de la lésion est faible, calculé à 42 %.

L'adénome de Conn est rare au sein des incidentalomes (< 1 %), mais c'est une situation grave car exposant les patients à un sur-risque d'AVC (Odds Ratio 4,2 [2,0 – 8,6]), d'IDM (Odds Ratio 6,5 [1,5 – 27,4]) et d'ACFA (12,1 [3,2 – 45,2]) comparativement à des sujets hypertendus appariés pour l'âge et le sexe mais sans HAP (50). Pour la SFE la recherche est recommandée chez les patients présentant un incidentalome avec une HTA et/ou une kaliémie < 3,7 mmol/L (1). Au scanner, la lésion est habituellement unique, de petite taille (< 2 cm) et présente des critères de bénignité (fig. 7).

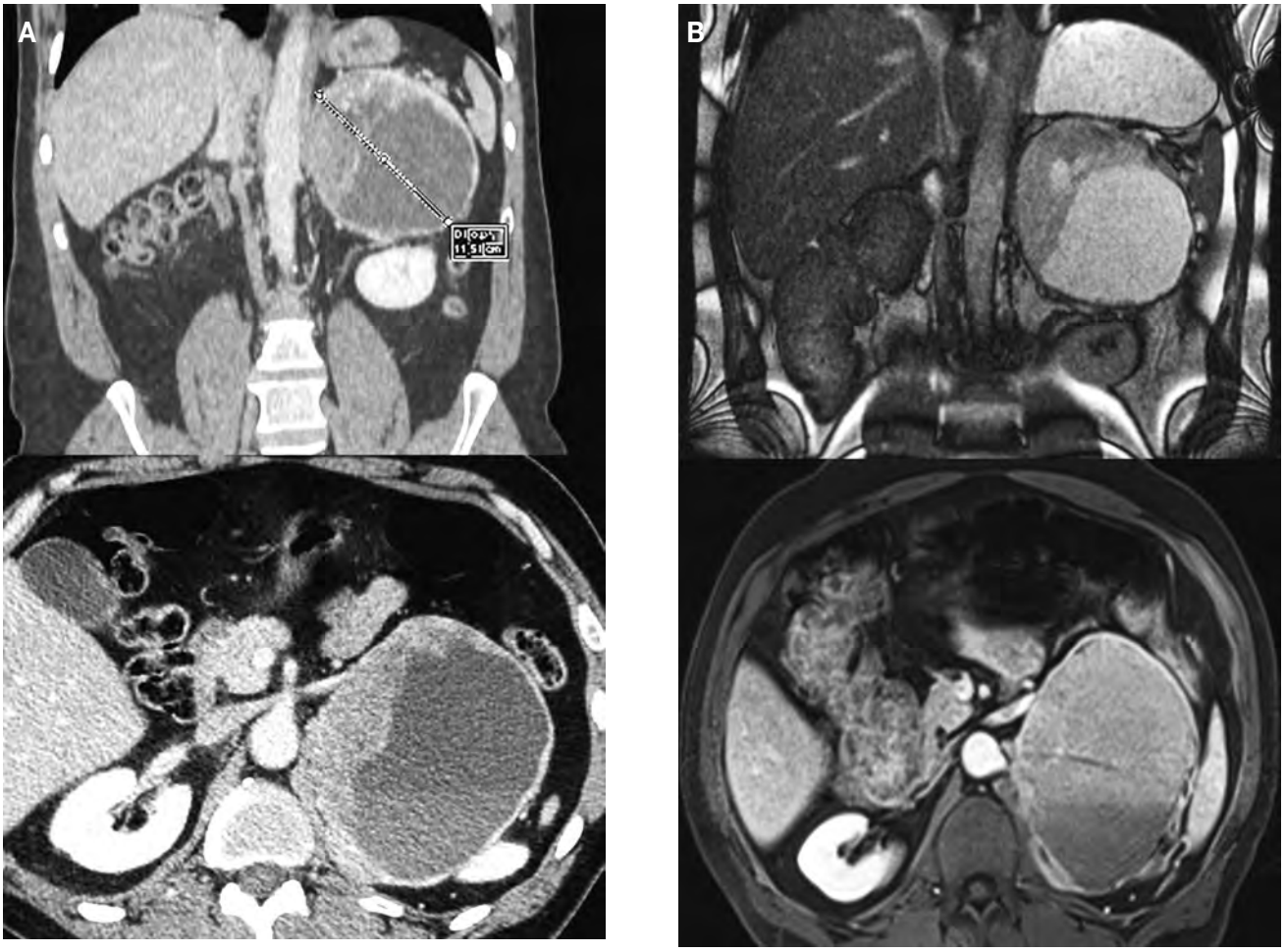


Figure 6. Volumineux phéochromocytome d'allure kystique réalisant un syndrome de masse surrénalien gauche de 11,8 x 12,2 x 9,7 cm, hétérogène avec une large plage liquidienne en faveur d'un saignement intra-lésionnel (a : Scanner, b : IRM).

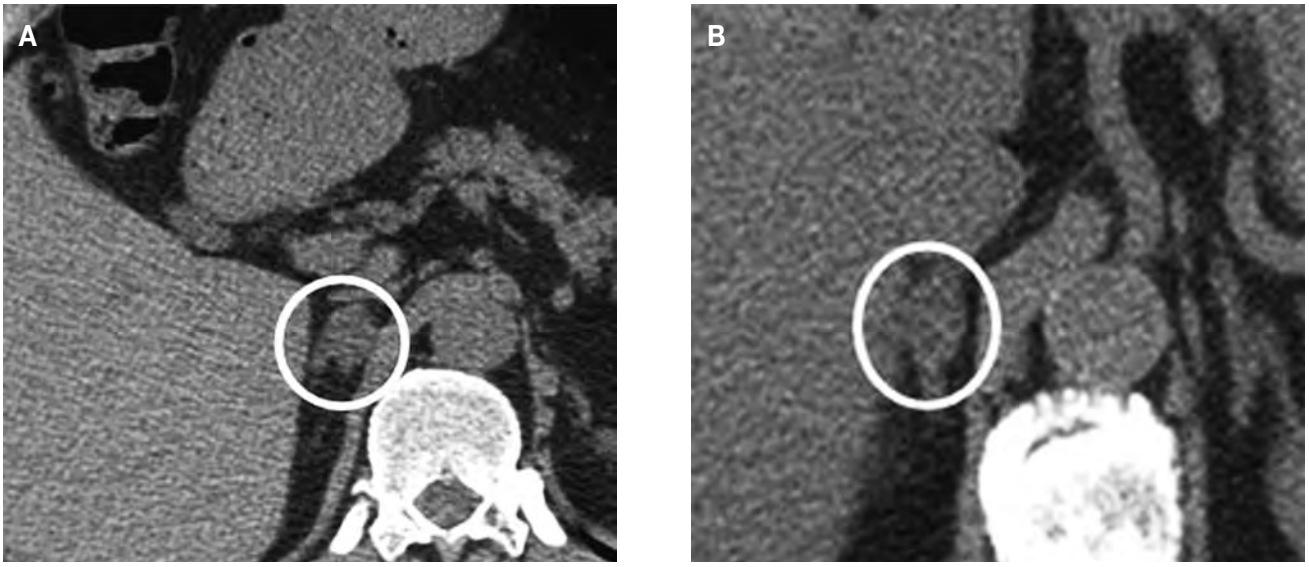


Figure 7. Adénome de Conn de 11 mm du corps de la surrénale droite de densité spontanée à 7 UH (a) et adénome de Conn du corps de la surrénale droite de 12 mm de grand axe apparaissant à -1UH en densité spontané (b).

L'adénome cortisolique découvert de manière incidente est le plus souvent infraclinique. C'est-à-dire que cette tumeur bénigne produit du cortisol de manière autonome mais en quantité insuffisante (de degrés variables) pour entraîner un syndrome de Cushing clinique et biologiquement patent. Elle peut dans certains cas freiner l'axe corticotrope et par conséquence la surrénale controlatérale (même en présence de taux de cortisol libre urinaire normal et d'un taux d'ACTH normal le matin) et donc être responsable d'insuffisance surrénalienne post-opératoire. Les données de la littérature montrent cependant que les adénomes cortisoliques infra-cliniques (ACIC) exposent à l'hypertension dans 90 % des cas, à l'obésité dans 50 % des cas et à des anomalies glycémiques (intolérance au glucose ou diabète) dans 40 % des cas (51, 52). Différents travaux suggèrent une augmentation du risque cardio-vasculaire chez ces patients. Ainsi, dans une étude cas témoins publiée en 2003, il est retrouvé chez 28 patients avec ACIC une augmentation significative de la pression artérielle systolique et diastolique, de la glycémie, de l'insulinémie à jeun, des paramètres lipidiques et de l'insulino-résistance (calculée par méthode HOMA) comparativement à 100 sujets témoins appariés sur le sexe, l'âge et l'indice de masse corporelle (53). En 2003, Bernini et al, démontrèrent une diminution significative de la pression artérielle systolique après chirurgie pour adénome responsable d'un syndrome de Cushing infra-clinique (54). De plus, la plupart des études suggèrent que les patients auraient une augmentation du risque d'ostéoporose (55). Dépister un ACIC apparaît donc important même si le retentissement somatique de l'hypercotisolisme *a minima* est encore débattu. Pour la SFE, cela repose sur un freinage minute positif comme précisé plus avant. Puis le diagnostic sera considéré comme plus ou moins probable selon l'intensité et le nombre d'anomalies biologiques retrouvées lors des dosages complémentaires : élévation du cortisol libre sur les urines des 24h, rupture du rythme nycthéméral du cortisol, élévation du cortisol plasmatique ou salivaire à minuit et taux d'ACTH plasmatique matinal abaissé (1).

Dans certains cas, la SFE propose, pour renforcer ou confirmer le diagnostic d'ACIC, de s'aider d'une scintigraphie à l'iodométhyl norcholestérol (Norchol®), analogue du cholestérol radiomarqué à l'Iode^{131} qui s'accumule dans le tissu corticosurrénalien. Cet examen impose des conditions de réalisation strictes. Il doit en particulier être pratiqué à distance de la prise de dexaméthasone car sa fixation est en partie dépendante de l'ACTH hypophysaire. L'acquisition scintigraphique se fera au 4^{e} et au 7^{e} jour après l'injection de 1mCi d'I^{131}-Norchol. Il s'agit d'un examen coûteux, nécessitant au moins deux allers retours dans un service de médecine nucléaire.

Masses surrénaliennes bilatérales

Cette situation survient dans 11-16 % des incidentalomes surrénaliens. Elle impose une exploration identique sur le plan morphologique et biologique, mais justifie en plus de rechercher une insuffisance surrénalienne primitive par destruction du cortex surrénalien (en lien avec des métastases, un lymphome ou des hématomes) ou en rapport avec un bloc en 21-hydroxylase. On réalisera systématiquement un test au synacthène immédiat après mesure du cortisol de base et du taux d'ACTH matinal. Le dosage de la 17-OH-progestérone de base et après stimulation par le synacthène est nécessaire pour éliminer un bloc en 21-hydroxylase, situation rare au sein des incidentalomes (56).

Mais il convient de ne pas oublier que la mise en évidence d'une image touchant les deux surrénales doit aussi faire suspecter une stimulation surrénalienne dans le cadre d'un syndrome de Cushing ACTH-dépendant (eutopique ou ectopique) ou ACTH-indépendant par expression illégitime de récepteurs hormonaux à sept domaines transmembranaires au niveau du cortex surrénalien (57).

Adénomes corticosurrénaliens non secrétants

Dans la majorité des cas (71 %) les incidentalomes sont non sécrétants. Ce diagnostic est retenu en présence d'une image d'allure bénigne (DS < 10UH) sans anomalie hormonale. En présence d'un incidentalome non sécrétant de 2 à 5 cm dont la nature est indéterminée au scanner, la SFE propose de discuter la réalisation d'une scintigraphie Norchol®. Pour des raisons médico-économiques et de par son caractère irradiant (68-105 mSv) cet examen sera réalisé en seconde intention. Une fixation par l'incidentalome surrénalien est en faveur de la bénignité, éliminant ainsi une tumeur maligne et tout autre processus extra-surrénalien. Par opposition une fixation discordante (prédominante au niveau de la surrénale controlatérale à l'incidentalome) sera en faveur du diagnostic de métastase, de CSM ou de masse extra-surrénalienne. Depuis la publication des recommandations de la SFE en 2008, la réalisation d'un PET-18F-FDG dans ce contexte de masse non sécrétante de nature ambiguë au scanner pourra être prioritairement discutée.

Prise en charge

Deux attitudes sont opposables aux incidentalomes surrénaliens : la prise en charge chirurgicale ou la surveillance. Les recommandations de la SFE nous guident dans nos choix.

La chirurgie

La décision d'exérèse chirurgicale d'un incidentalome doit faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire à l'issue du bilan morphologique et biologique recommandé. Elle sera systématiquement proposée en cas d'hypersécrétion patente, de tumeur maligne ou de plus de 4 cm car la probabilité qu'il s'agisse d'un carcinome augmente avec la taille des lésions. Le seuil de 6 cm est retenu pour les kystes. Même géants, les myéolipomes asymptomatiques ne justifieront pas d'une prise en charge chirurgicale. Les incidentalomes responsables

de signes, de symptômes et/ou de complications locales justifient également d'une proposition d'exérèse (1). Cette décision devra néanmoins tenir compte d'autres éléments tels que l'âge des patients et leur espérance de vie entre autres.

En présence d'un Phéo la préparation opératoire doit être optimale et la chirurgie doit être réalisée par une équipe entraînée pour limiter la morbi-mortalité peri-opératoire. L'utilisation d'alpha-bloquant (type prazosine) est à la base du traitement pré-opératoire avec prescription secondaire d'un bêta-bloquant. Il faut éviter les diurétiques et prévenir les troubles du rythme par la correction d'une éventuelle hypokaliémie. En cours d'intervention, l'induction, l'intubation, l'incision péritonéale et la manipulation de la tumeur exposent à de grandes variations rythmiques et tensionnelles. Par ailleurs, la levée de l'inhibition de la sécrétion d'insuline induite par les catécholamines peut entraîner des hypoglycémies justifiant la perfusion de sérum glucose (58).

Dans l'adénome de Conn, la prise en charge chirurgicale sera idéalement précédée d'un cathétérisme des veines surrénaliennes. Il s'agit d'un examen invasif qui doit être réalisé dans un centre de référence par un opérateur entraîné. Il doit permettre de s'assurer que la sécrétion est clairement homolatérale à l'incidentalome et uniglandulaire (attention aux hyperplasies surrénaliennes bilatérales qui relèvent d'un traitement médical). En effet le cathétérisme ne sera réalisé que chez les patients qui tireront un bénéfice du traitement chirurgical et qui l'accepteront. Certains critères prédictifs de non-guérison doivent être pris en compte : ancienneté de l'HTA, la présence d'une HTA familiale, nécessité de recourir à plus de deux molécules pour le contrôle de l'HTA en pré-opératoire et pour certain l'absence de réponse tensionnelle à la spironolactone. En raison de la bénignité des adénomes de Conn il n'y a aucun caractère obligatoire à la chirurgie, même si la littérature indique clairement que l'option chirurgicale permet de corriger l'hypokaliémie, d'améliorer l'HTA voire de la guérir dans 30 % des cas (59, 60). L'option médicamenteuse repose en 1re intention sur la spironolactone. Ses principaux effets secondaires sont liés à un effet anti-androgénique dose-dépendant : dysménorrhée et mastodynie chez les femmes et gynécomatie et troubles érectiles chez les hommes. L'éplérénone constitue une alternative intéressante, du fait de la limitation des effets secondaires par moindre affinité pour les récepteurs aux androgènes, mais ce traitement n'a pas l'AMM dans cette indication (61).

L'ACIC pose le problème de l'appréciation du retentissement clinico-biologique de l'hypercorticisme *a minina* dans la décision d'exérèse (*cf surpra*). Par ailleurs, l'histoire naturelle des ACIC reste mal connue et l'évolution vers un syndrome de Cushing patent concernerait 0 à 15 % des patients avec ACIC selon les études (2, 3).

En cas de chirurgie, se pose également le problème du risque de la freination de l'axe corticotrope et donc celle de la surrénale saine controlatérale. Une substitution post-opératoire par hydrocortisone doit être systématique même si l'ACTH pré-opératoire est normale et de prescription large devant tout incidentalome opéré du fait de la difficulté diagnostic d'ACIC évoquée précédemment. L'indication de cette substitution sera réévaluée lors de l'exploration endocrinienne post-opératoire immédiate.

Enfin seule la chirurgie peut être curative en cas de CSM en apparence sans extension extra-surrénalienne (Stade ENSAT 1 et 2). Il s'agit d'une chirurgie avec exérèse carcinologique large, en bloc, associée à un curage locorégional et étendue parfois aux organes de voisinage (rein, veine cave, rate, foie, pancréas, estomac) pour s'assurer d'une résection de type R0 sans effraction capsulaire. Malgré cela, le risque de récidive est extrêmement élevé (locorégionale dans plus de 50 % des cas et à distance dans plus de 90 % des cas). Un traitement adrénolytique par op'DDD (lysodren®) sera habituellement prescrit en post-opératoire avec monitoring rapproché du taux plasmatique pour limiter le risque de toxicité et pour se situer dans la zone d'efficacité thérapeutique recommandée (37).

Surveillance

Elle concerne principalement les tumeurs bénignes non sécrétantes. Cela doit permettre de corriger un diagnostic initial d'adénome non sécrétant erroné en recherchant une croissance tumorale rapide ou l'apparition d'un syndrome sécrétoire. Les données de la littérature sont en faveur d'une augmentation de taille dans 7 à 9 % des incidentalomes après un suivi de 3 ans (62, 63). La régression est décrite dans les mêmes proportions. Alors que la transformation vers la malignité de lésion présentant des critères de bénignité au diagnostic est peu probable, la possibilité que soit mise en évidence une hypersécrétion de cortisol au cours d'un suivi de 3 ans est rapportée dans 4 à 12 % des incidentalomes. Cela concerne principalement les tumeurs de plus de 3 cm avec fixation exclusive au Norchol®. (64, 65). Il n'y a pas de données fiables concernant l'apparition d'une hypersécrétion d'aldostérone ou de catécholamines (deux cas dans la littérature sans dosages des dérivés méthoxylés lors de l'évaluation initiale).

La proposition de la SFE est de réaliser un premier scanner de contrôle à six mois pour dépister une tumeur maligne dont il est supposé que la croissance sera rapide. À plus long terme le risque d'évolution significative sera surveillé par une 2e TDM à 2 ans puis à 5 ans.

Sur le plan sécrétoire, il est proposé de réaliser un dosage du cortisol après freinage par 1mg de dexaméthasone et un dosage des métanéphrines plasmatiques ou urinaires à six mois. Puis la SFE recommande un dosage du cortisol après freinage par 1mg de dexaméthasone à 2 et 5 ans (1).

Il est rappelé que l'apparition de modifications significatives clinico-biologiques doit amener à revoir la fréquence de cette évaluation recommandée (1).

Impact médico-militaire

L'arrêté du 20 décembre 2012 relatif à la détermination du profil médical d'aptitude en cas de pathologie médicale ou chirurgicale propose de classer le patient présentant un incidentalome surrénalien non sécrétant de G = 2 à G = 5 selon la taille et la stabilité.

En cas de syndrome de cushing évolutif le patient devra être classé G = 6. Le classement G en présence d'un ACIC sera discuté au cas par cas selon l'évaluation du retentissement clinico-biologique.

En cas d'HAP évolutif le classement sera G = 6 et il sera proposé de classer le patient opéré, considéré comme guéri sans traitement G = 2.

Enfin, le diagnostic de Phéo justifie un classement G = 2 lorsqu'il est évolutif puis selon le contexte syndromique ou non, un Phéo opéré et considéré comme guéri sans traitement pourra être reclassé G = 2 à G = 5.

À l'opposé, la présence d'une insuffisance surrénalienne légitime un classement G = 6.

Conclusion

La découverte d'un incidentalome surrénalien est une situation fréquente. La prise en charge reste complexe et les pièges diagnostics sont nombreux. En parallèle des explorations biologiques biologiques minimales, dont la réalisation est systématiquement recommandée par la SFE, l'imagerie (en particulier la réalisation d'un scanner centré sur les surrénales avec mesure de la DS pour déterminer le contenu en lipides de la masse) tient une place centrale dans la démarche diagnostique. Un des objectifs de cette démarche est d'éliminer une tumeur hypersécrétante (notamment le phéochromocytome) et/ou une tumeur maligne relevant alors d'une prise en charge chirurgicale. Pour les incidentalomes surrénaliens bénins et non sécrétants, qui ne justifient pas d'une exérèse, une surveillance (clinique, biologique et par imagerie) est indispensable.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, Dupas B, Chabre O, Hamoir E, et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. Ann Endocrinol 2008 ; 69 : 487-500.
2. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists. AME position statement on adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol 2011 ; 164 : 851-70.
3. 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.
4. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. Endocr Rev 1995 ; 16 (4) : 460-84.
5. Herra MF, Pantoja JP, Espagna N. Adrenal incidentalomas. In : Linos D, van Heerden JA, eds. Adrenal glands : diagnostic aspects and surgical therapy. Berlin : Springer-Verlag ; 2005:231-44.
6. Lee JE, Evans DB, Hickey RC, Sherman SI, Gagel RF, Abbruzzese MC, 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.
7. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass (incidentaloma). Ann Intern Med 2003 ; 138 (5) : 424-9.
8. Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM, Motta-Ramirez G, Bogabathina H, Levin HS, et al. Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas : Cleveland Clinic experience. J Clin Endocrinol Metab 2005 ; 90 (2) : 871-7.
9. 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.
10. Hahn PF, Blake MA, Boland GW. Adrenal lesions : attenuation measurement differences between CT scanners. Radiology 2006 ; 240 (2) : 458-63.
11. 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 : 798-802.
12. Kebapci M, Kaya T, Gurbuz E, Adapinar B, Kebapci N, Demirustu C. Differentiation of adrenal adenomas (lipid rich and lipid poor) from nonadenomas by use of washout characteristics on delayed enhanced CT. Abdom Imaging 2003 ; 28 : 709-15.
13. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR, et al. Adrenal masses : characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. Radiology 2002 ; 222 (3) : 629-3.
14. Dunnick NR, Korobkin M. Imaging of adrenal incidentalomas : current status. AJR Am J Roentgenol 2002.179 : 559-68.
15. 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.
16. 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.
17. Al-Salameh A, Cohen R, Chanson P, Plouin PF. Données récentes sur l'hypertension endocrine. Annales d'Endocrinologie 2012 ; 73 : S26-S35.
18. Unger N, Pitt C, Schmidt IL, Walz MK, Schmid KW, Philipp T, 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.
19. Haissaguerre M, Courel M, Caron P, Denost S, Dubessy C, Gosse P, et al. Normotensive incidentally discovered pheochromocytomas display specific biochemical, cellular, and molecular characteristics. J Clin Endocrinol Metab 2013 ; 98 (11) : 4346-54.
20. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet 2006 ; 367 (9522) : 1605-17.
21. Conn JW Cohen EL, Rovner DR, Nesbit RM. Normokalemic primary aldosteronism. A detectable cause of curable « essential » hypertension. JAMA 1965 ; 193 : 200-6.
22. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. J Clin Endocrinol Metab 2004 ; 89 : 1045-50.
23. Bernini G, Moretti A, Argenio G, Salvetti A. Primary aldosteronism in normokaliemic patients with adrenal incidentalomas. Eur J Endocrinol 2002 ; 146 : 523-9.
24. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez- Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism : an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008 ; 93 : 3266-81.

25. Reznik Y. Hyperalodostéronisme primaire : du diagnostic au traitement. MCED 2013 ; 62 :24-32.
26. Dluhy RG, Giacchetti G, Boscaro M, Veglio F, Stewart PM. Diagnosis of primary aldosteronism : from screening to subtype differentiation. Trends Endocrinol Metab 2005 ; 16 : 114-9.
27. Dahiya S, Bhagavan A, Ooi WB. Spontaneous bilateral adrenal hemorrhage. Endocrine 2012 ; 42 (1) : 226-7.
28. Hakim A, Rozeik C. Adrenal and extra-adrenal myelolipomas – A comparative case report. Radiology Case 2014 ; 8 (1) : 1-12.
29. Wedmid A, Palese M. Diagnosis and treatment of the adrenal cyst. Curr Urol Rep 2010 ; 11 (1) : 44-50.
30. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors : an institutional perspective. Surgery 1991 ; 110 (6) : 1014-21.
31. Groussin L, Bonardel G, Silvéra S, Tissier F, Coste J, Abiven G, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors : a prospective study in 77 operated patients. J Clin Endocrinol Metab 2009 ; 94 (5) : 1713-22.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Van der Zwan JM, Dieleman J, Kerstens MN, Links TP, et al. Adrenocortical carcinoma : a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. Eur J Cancer. 2013 ; 49 (11) : 2579-86.
36. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high falsepositive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant ; time for a rethink ? Eur J Endocrinol 2009 ; 161 : 513-27.
37. Assié G, Antoni G, Tissier F, Caillou B, Abiven G, Gicquel C, et al. Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2007 ; 92 : 148-54.
38. Young WFJr. Conventional imaging in adre- nocortical carcinoma : update and perspectives. Horm Cancer 2011 ; 2 : 341-7.
39. Sukor N. Endocrine hypertension – current understanding and comprehensive management review. Eur J Intern Med 2011 ; 22 : 433-40.
40. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high falsepositive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant ; time for a rethink ? Eur J Endocrinol 2009 ; 161 : 513-27.
41. Bülow B, Ahrén B. Swedish Research Council Study Group of Endocrine Abdominal Tumours. Adrenal incidentaloma – Experience of a standardized diagnostic programme in the Swedish prospective study. J Intern Med 2002 ; 252 : 239-46.
42. Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM, Motta- Ramirez G, Bogabathina H, Levin HS, et al. Clinical utility of non-contrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas : Cleveland Clinic experience. J Clin Endocrinol Metab 2005 ; 90 : 871-7.
43. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, Berghold A, Bauernhofer T, Trummer H, et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas : mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast – enhanced CT. Radiology 2005 ; 234 : 479-85.
44. Blake MA, Krishnamoorthy SK, Boland GW, Sweeney AT, Pitman MB, Harisinghani M, et al. Low-density pheochromocytoma on CT : a mimicker of adrenal adenoma. AJR Am J Roentgenol 2003 ; 181 : 1663-8.
45. Van Der Horst-Schrivers AN, Jager PL, Boezen HM, Schouten JP, Kema IP, Links TP. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy in localising phaeochromocytomas-experience and meta-analysis. Anticancer Res 2006 ; 26 (2B) : 1599-604.
46. Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. Horm Metab Res 2012 ; 44 : 328-33.
47. Eisenhofer G, Lenders JW, Timmers H, Mannelli M, Grebe SK, Hofbauer LC, et al. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. Clin Chem 2011 ; 57 : 411-20.
48. http://www.sfendocrino.org/_images/mediatheque/articles/pdf/GTE_Ren_Ten/2e%20arbre_pgl_pheo_12_2011.pdf
49. http://www.sfendocrino.org/_images/mediatheque/articles/pdf/INCA%20Comete/2014_thesaurus_pheo_pgl_malins_comete_cancer_version_web.pdf
50. Milliez P, Girerd X, Plouin P, Blacher J, Safar ME, Mourad J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. J Am Coll Cardiol 2005 ; 45 (8) : 1243-8.
51. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, Di Martino M, Battista C, Del Viscovo L, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma : clinical and biochemical features. J Clin Endocrinol Metab 2000 ; 85 : 1440-8.
52. Vierhapper H, Heinze G, Gessl A, Exner M. Adrenocortical tumors : prevalence of impaired glucose tolerance and of « Paradoxical Rise » of cortisol during an oral glucose tolerance test. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2003 ; 111 : 415-20.
53. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri EA, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. J Clin Endocrinol Metab 2002 ; 87 : 4872-8.
54. Bernini G, Moretti A, Iacconi P, Miccoli P, Nami R, Lucani B, et al. Anthropometric, haemodynamic, humoral and hormonal evaluation in patients with incidental adrenocortical adenomas before and after surgery. Eur J Endocrinol 2003 ; 148 : 213-9.
55. Bardet S, Rohmer V, Boux de Casson F, Coffin C, Ronci N, Sabatier JP, et al. Densité minérale osseuse et marqueurs biologiques de remaniement osseux chez des patients porteurs d'incidentalome surrénalien : effet d'un hypercortisolisme infraclinique. Rev Med Interne 2002 ; 23 (6) : 508-17.
56. Jaresch S, Kornely E, Kley HK, Schlaghecke R. Andrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1998 ; 74 : 685-9.
57. 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.
58. Plouin PF, Gimenez-Roqueplo AP, La Batide Alanore A, Salenave S, Duclos JM. Progrès récents dans le diagnostic, l'évaluation pronostique et le traitement des phéochromocytomes. Rev Med Interne 2000 ; 21 : 1075-85.
59. Meyer A, Brabant G, Behrend M. Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism. World J surg 2005 ; 29 (2) : 155-9.
60. Plouin PF, Rossignol P, Amar L. Selection of patient for surgey for primary hyperaldosteronism. Clin Exp Pharmacol Physiol 2008 ; 35 : 522-5.
61. Weinberger MH. The use of selective aldosterone antagonists. Curr Hypertens Rep 2004 ; 6 : 342-5.
62. Tabarin A, Enfer-Vattaut S, Latrabe V. Incidentalomes Surrénaliens. Médecine Clinique Endocrinologie et Diabète 2006 ; Hors-Série (Mars) : 11-20.
63. Bulow B, Jansson S, Juhlin C, Steen L, Thorén M, Wahrenberg H, et al. Adrenal incidentaloma – follow-up results from a Swedish prospective study. Eur J Endocrinol 2006 ; 154 (3) : 419-23.
64. 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.
65. 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.