

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR**  
**ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



**Université Constantine 1**  
**Faculté des Science de la Nature et de la Vie**  
**Département de Biologie Animale**



**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**  
**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Filière : Biologie Animale**  
**Spécialité : Génétique Moléculaire**

Intitulé :

---

# **Profil Sécrétoire Des Corticosurrénales**

## **Suivis au CHU Dr Benbadis de Constantine**

---

Présenté par:  
**Remane kelthoum**  
**Zebiri Souad**

Soutenu le: **25 Juin 2014**

### **Jury d'évaluation :**

**Présidente du jury :** SATT A D.

Professeur Université Constantine 1

**Encadreur:** BENMOHAMMED K

MCA Université Constantine 3

**Examineur :** BENLERECHE M.

MAA Université Constantine 1

**Année universitaire**  
**2013/2014**

# ***Remerciements***

*Le fruit de ce travail est le résultat d'une coopération et d'un effort d'équipe dont les membres se dévouent les uns aux autres animés par une passion commune ; l'amour de la science et la passion de transmettre le savoir. Nous voulons remercier tous les membres de cette merveilleuse équipe sans exception.*

- *Professeur **SATTA D** : Pour ses encouragements durant tout notre parcours de Master, qui ne cesse de nous transmettre le savoir pour apprendre plus, pour améliorer notre connaissance et acquérir de nouvelles compétences.*
- *Au Professeur **Benmohammed** : merci d'avoir accepté d'encadrer ce mémoire mais en fait c'est aussi le coté moral et psychique, merci pour les longues heures que vous avez consacré pour la réalisation et la finalisation de ce modeste travail.*
- *À Mlle **Benlatrech** : qui nous a fait aimer la biologie la personne à laquelle on a recourt à elle en temps de détresse merci de nous avoir honoré d'être dans notre Jury d'évaluation.*
- *Professeur **Ben Mebarak** : Merci d'avoir accepté de nous ouvrir les portes des structures dont vous avez la responsabilité, vous avez tout mis à notre disposition pour nous permettre de travailler dans les meilleures conditions au niveau du laboratoire de Biochimie (CHU Constantine).*
- *Professeur **Beddar** : Merci de nous avoir prêtée gracieusement les images de pièces anatomo-pathologiques des patientes examinées.*
- *Monsieur **Rezgoun** : On vous remercie vivement pour tous vos conseils, directives et savoir transmis à tous vos étudiants. Mille mercis pour la participation active, morale et pratique.*

*... ainsi que toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

## **DEDICACE**

Je dédie ce travail humble à :

- Ma très chère et douce mère **Fatima**,
- Mon très cher père **Mokhtar** ;

Qui me donnent ses vies pour ma vie : je m'adresse au Dieu les vœux les plus ardents pour la conservation de leur santé et de leur vie.

- Pour mes très chers frères : **Tarek , Tahar, Mohammed et Zakaria.**
- Pour mes très chères sœurs : **Samia, Assia et Rokia** ;

Je vous remercie pour votre présence et vos encouragements le long de mon travail.

- Pour les princes et les princesses de notre famille : **Chaïma, Salah Eddine, Haroune, Zaïneb, Meriem, Asma et Iyed.**
- Pour toute la famille **Remane et Derouiche....**
- Pour mes très chères amies : **Khaoula, Romaïssa, Amina, Imene, Asma, Meriem, Souad B, Narimen, Rawia, Amel, Wahiba, Safia, Rafika, Nour elhouda, et Chahinez.**
- Pour tous mes amis de la génétique moléculaire en nomme de ma binôme : **Zebiri Souad.**

**KELTHOUM**

## **DEDICACE**

Je dédie ce travail :

A mes parents **LAKHDER** et **MARIA** : vous avez tout sacrifié pour vos enfants n'épargnant ni santé ni efforts. Vous m'avez donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Je suis redevable d'une éducation dont je suis fier.

A mes chers sœurs : **WIDED**, **RADIA** et mon frère **MOURAD**  
J'adresse mes plus sincères remerciements à la famille Bou cenna : oncle saàdoun tante **YASMINA** , et **ABIR**, **KHAWLA**, **BORHANE**  
**EDDINE** : je vous remercie pour votre soutien qui a été essentiel tout au long de mes études, merci pour votre patience et votre amour et votre encouragement.

Je remercie très spécialement **BOUCENNA AMIRA** qui a toujours été là  
pour moi.

Merci pour, ton soutien inconditionnel et vos encouragements et  
votre amitié.

A mon cher fiancé **ABD ELLAH** : merci du fond du cœur pour ton  
soutien moral, vos encouragements et votre présence.

A tous mes amis de la génétique moléculaire et surtout : **REMANE**  
**KELTHOUM**.

A tous ces intervenants , je présente mes remerciements, mon respect et  
ma gratitude.

*OSOUA*

## Liste des Abréviations

AC: Adénylate Cyclase

ACE: Antigène carcino-embryonnaire

ACTH: Adreno Cortico Trophic Hormone

ADNc: Acide Désoxyribo Nucléique complémentaire

AIMAH: ACTH-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia

AIMAH: Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia

AKAPs : A-Kinase Anchoring Proteins

ALAT : Alanine-Aminotransférase

AMPC: Adénosine MonoPhosphate cyclique

Anticorps anti TG : Anticorps anti Thyroglobuline

Anticorps anti TPO: Anticorps anti thyroperoxydase

APC: Adenomatous Polyposis Coli

ARNm: Acide RiboNucléique messenger

ASAT: Aspartate-Aminotransférase

AVP: Arginine Vaso Pressine

CA 125 : Carbohydate Antigène 125

CA 15-3: Carbohydate Antigène 15-3

CC/ CCS: corticosurréalome / corticosurréalomes

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

Cdk: Cyclin dependent kinase

CRH: Corticotropin Releasing Hormone

CYP 21A2 : P450 c 21 : Cytochrome P450c21 enzyme-clé de la biosyn-synthèse du cortisol

CYP11A2 ou P450 scc : Cytochrome P450 cholesterol Side Chain Clivage

CYP11B2 ou P450c11AS : Cytochrome P450 Aldostérone Synthétase

CYP17 ou P450c17 : Cytochrome P450 17 a-hydroxylase/ 17, 20 lyase

DHEA : Dehydro Epi Androsterone

DHEAS: Dehydro Epi Androsterone Sulphate

DOC: Desoxy Corticostérone

ENSAT : European Network for the Study of Adrenal Tumor

FNS: Numération Formule Sanguine

FSH: Follicle Stimulating Hormone

FT3: Free Tri-iodothyronine 3

FT4: Free Tetra iodothyronine 4

Gamma GT (GGT): Gamma Glutamyl Transférases

GB: Globule Blanc

GR: Globule Rouge

Hb: Hémoglobine

HDLc: High Density Lipoprotein-Cholesterol

HGPO : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale

HMG-CoA : l'hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA

HTA: Hypertension Artérielle

IGF2: Insulin-like Growth Factor-2

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

LDL: Low Density Lipoprotein

LH : Luteinizing Hormone

LMNH: Lymphomes Malins Non Hodgkiniens

MC2: Mélanocortine 2

MIBG: Méta-Iodo-Benzylguanidine

NEM 1 : Néoplasies Endocriniennes Multiple de type 1 ou syndrome de Wermer

p53 : Phosphoprotéine 53

PAL : Phosphatases Alcalines

PCR: Polymerase Chain Reaction

PPNAD : Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease

PRKAR: Polykystose Rénale Autosomique Récessive

PTH: Para Thyroid Hormone

spT1: spin-écho pondérée T1

StAR : Steroidogenic Acute Regulatory protein

TCS: Topical corticosteroids

TDM: Tomo Densito Métrie

TEP: Tomographie par Emission de Positrons

TGO: Glutamooxaloacétate Transférase

TGP: Glutamate Pyruvate Transaminase

TP: Temps de prothrombine

TSH: Thyroid Stimulating Hormone

UH: Unité Hounsfield

VGM: Volume Globulaire Moyen

## Table des matières

<b>I- Introduction.....</b>	<b>Page 01</b>
<b>II- Contexte scientifique et problématique.....</b>	<b>Page 03</b>
<b>II – 1 Généralités – Définition .....</b>	<b>Page 03</b>
<b>II – 2 Épidémiologie .....</b>	<b>Page 03</b>
<b>II – 3 Rappel Anatomo-physiologique de la glande surrénale.....</b>	<b>Page 06</b>
II – 3 – 1 Anatomie et histologie des surrénales.....	Page 06
II – 3 – 2 Physiologie de la sécrétion des stéroïdes surrénaliens.....	Page 07
<b>II - 4 - Classification des tumeurs corticosurrénales .....</b>	<b>Page 10</b>
II - 4 – 1 -Classification clinique.....	Page 10
II - 4 – 2 Classification TNM.....	Page 11
II - 4 – 3 Classification moléculaire.....	Page 13
II - 4 - 4 Perspectives de la classification moléculaire.....	Page 14
<b>II - 5 - Aspects génétiques des corticosurréalomes.....</b>	<b>Page 15</b>
II - 5-1 Les formes sporadiques .....	Page 15
II - 5 - 2 Les formes familiales des Corticosurréalomes.....	Page 17
<b>II – 6 - Diagnostic positif du corticosuréalome.....</b>	<b>Page 21</b>
II – 6 – 1 - Diagnostic clinique.....	Page 21
II – 6 – 2 Diagnostic biologique.....	Page 22
II – 6 – 3 - Diagnostic morphologique.....	Page 27



II – 6 – 4 Diagnostic anatomo-pathologique.....	Page 28
<b>II – 7 - Prise en charge thérapeutique des corticosurrénales.....</b>	<b>Page 30</b>
II – 7 – 1 La chirurgie.....	Page 30
II – 7 - 2 La radiothérapie palliative.....	Page 31
II – 7 - 3 Le traitement Médical à base de Mitotane.....	Page 31
II – 7 – 4 Le traitement médical à base de chimiothérapie cytotoxique ..	Page 32
II – 7 - 5 Les thérapies futures .....	Page 32
<b>III – Méthodes.....</b>	<b>Page 33</b>
III – 1- Première Observation.....	Page 33
III – 2 – Deuxième observation.....	Page 38
<b>IV- Discussion.....</b>	<b>Page 41</b>
<b>V- Conclusion.....</b>	<b>Page 45</b>

## **Références bibliographiques**

## **Résumé**

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Classification TNM 2009 du carcinome corticosurrénalien.....	Page 12
<b>Tableau 2</b> : Classification du carcinome corticosurrénalien selon MacFarlane Sullivan.....	Page 12
<b>Tableau 3</b> : Bilan hormonal en cas de suspicion de carcinomes corticosurréaliens (CC).....	Page 23
<b>Tableau 4</b> : Aspect à l'imagerie et nature de la tumeur.....	Page 28
<b>Tableau 5</b> : Résultats du bilan biologique chez la première patiente.....	Page 38

## Listes des figures

- Figure 1:** Schéma général de synthèse des hormones stéroïdes surrénaliennes.....Page 7
- Figure 2 :** Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien.....Page 9
- Figure 3 :** Classification moléculaire des tumeurs unilatérales de la corticosurrénale....Page13
- Figure 4 :** altérations du locus11p15 et la surexpression de l'IGF-II en CCS.....Page 16
- Figure 5:** Aspect macroscopique et histologique d'un carcinome corticosurrénalien.....Page 29
- Figure 6:** Courbe Etalon Typique..... Page 33
- Figure 7:** Index de prolifération cellulaire Ki 67 de 8% .....Page36
- Figure 8 :** Aspect microscopique du corticosurréalome..... Page 37
- Figure 9 :** Immunohistochimie avec Positivité intense et diffuse à la synaptophysine... Page 37



# INTRODUCTION

## **I-Introduction :**

Les cortico-surréalomes (CC), sont des tumeurs malignes épithéliales se développant au niveau de la zone corticale de la surrénale, sont très rares avec une incidence de 1 à 2 cas / an / million d'habitants et une prévalence de 4 à 12 cas par millions d'habitants, contrairement aux tumeurs bénignes de la surrénale qui représentent 3% de la population générale de plus de 50ans [1,10].

Les CC ont une distribution bimodale de l'âge, avec un pic de fréquence pendant l'enfance représentant 6 % des tumeurs surréaliennes de l'enfant, et un autre pic entre 40 et 50 ans, avec une prédominance féminine [1,3].

Ce sont des tumeurs graves, extrêmement agressives. 80% des patients développent des métastases. De même, ceux ayant des formes apparemment localisées avec une résection chirurgicale macroscopiquement complète, développent des métastases dans les 6 à 12 mois post opératoires. Le pronostic est sombre, il dépend du stade et globalement la survie à 5 ans ne dépasse pas les 40% [1, 7, 9, 10].

La majorité des CC sont sporadiques d'étiologie indéterminée. Toutefois, une prédisposition familiale peut être rencontrée. L'incidence des CC augmente donc chez les patients atteints de syndromes de prédispositions à des tumeurs tels que le syndrome de Beckwith-Wiedemann et le syndrome de Li-Fraumeni mais également dans les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 et le complexe de Carney [11-13].

La cytogénétique d'abord et la biologie moléculaire ensuite ont joué un rôle majeur dans le démembrement de groupes de pathologies très hétérogènes en entités discrètes bien définies en termes de génétique mais aussi de physiopathologie pour les cancers de corticosurrénales. Elles peuvent se présenter sous des formes très variables selon leur taille, leur nature sécrétoire, leur potentiel évolutif malin ou non et leur siège uni- ou bilatéral.

L'avènement de la biologie moléculaire a permis des avancées dans la compréhension des mécanismes de tumorigenèse. On peut citer comme applications cliniques:

- les marqueurs moléculaires diagnostiques et pronostiques, comme la perte d'hétérozygotie en 17p13 (locus de p53) ou la surexpression de l'IGF2.
- Le diagnostic génétique permettant le dépistage et le traitement précoce d'apparentés atteints, ou le dépistage d'affections potentiellement graves associées dans le cadre de syndromes tel que le complexe de Carney. [11-13]


Le diagnostic des CC est posé devant des signes cliniques d'hypersécrétion hormonale retrouvés dans 60% des cas: un syndrome de Cushing (due à un excès de glucocorticoïdes) le plus souvent, syndrome de virilisation chez la femme (sécrétion d'androgènes) et de féminisation chez l'homme (sécrétion d'estrogènes), exceptionnellement un syndrome de Conn (sécrétion d'aldostérone) [5, 14-16].

La mise en évidence sur le plan biologique de ces sécrétions hormonales en particulier les précurseurs hormonaux fait suspecter fortement le diagnostic de CC. Cette présomption clinique et biologique est réconfortée par des explorations morphologiques, alors que le diagnostic de certitude est posé lors de l'exérèse chirurgicale de la masse surrénalienne et son étude anatomopathologique.

Le diagnostic des CC est souvent tardif et la question de son traitement se pose : il n'existe pas de protocole validé à l'heure actuelle pour le traitement de ce cancer.

L'objectif principal de notre étude est de :

- D'analyser le profil sécrétoire des cas de corticosurréalomes examinés du 1<sup>er</sup> Janvier au 1 Juin 2014 en Consultation d'endocrinologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Dr Benbadis de Constantine
- Mais également, faire une revue de la littérature sur le sujet en axant notre synthèse sur l'aspect génétique et biologique des corticosurréalomes.



CONTEXTE  
SCIENTIFIQUE  
ET  
PROBLEMATIQUE

### II- Contexte scientifique et problématique

#### II – 1 Généralités – Définition

Le corticosurréalome est une tumeur endocrine rare, agressive et de mauvais pronostic, qui se développant à partir de la corticosurrénale. Il peut atteindre tous les âges de la vie, cependant une plus grande fréquence est notée chez l'enfant avant cinq ans et l'adulte vers la quarantaine de la vie [17,18].

Le plus fréquemment, le diagnostic est posé devant des signes cliniques et biologiques d'hypersécrétion hormonale dont la symptomatologie est variable, dépendant de la voie de synthèse hormonale développée par le tissu endocrinien tumoral : un syndrome de Cushing en cas d'hypersécrétion de cortisol, un tableau d'hypertension artérielle (HTA) en cas d'hypersécrétion de minéral corticoïdes, et chez la femme, un hirsutisme et une virilisation accompagnant une hypersécrétion d'androgènes. D'autres tableaux sont parfois moins prononcés, rendant le diagnostic difficile d'où le retard considérable de prise en charge thérapeutique [19, 20].

La biologie moléculaire a permis des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes de tumorigenèse. On peut citer les rôles de p53 et de l'IGF2 dans les corticosurréalomes, ouvrant l'espoir de thérapie ciblée afin d'améliorer le pronostic de cette maladie souvent sombre [11-13, 21].

#### II – 2 Épidémiologie :

Le corticosurréalome est une tumeur rare, son incidence est d'environ 1 à 2 nouveaux cas par million d'habitants par an et sa prévalence est estimée entre 4 et 12 par million d'habitants.

Il s'agit d'une tumeur gravissime, puisque son pronostic est redoutable, dans la plupart des séries, la survie à 5 ans ne dépasse pas 35-40 % [1-10].

Cette tumeur est plus rare chez l'adulte que l'enfant. Elle représente 0,02% des tumeurs malignes chez l'adulte et 0,2% des tumeurs malignes pédiatriques [15]. Elle est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, avec un ratio de 1,5 chez les filles [16].



## II-Contexte Scientifique et Problématique

---

Les CC peuvent survenir à n'importe quel âge. Toutefois, leur fréquence présente une distribution bimodale en fonction de l'âge, avec deux pics de fréquences : l'enfant avant l'âge de 5 ans et les adultes entre 30 et 40 ans [8].

La majorité des corticosurrénales sont sporadiques. Cependant, dans certains cas, ces tumeurs malignes font partie des syndromes héréditaires telles que : le Syndrome de Li-Fraumeni, le syndrome de Beckwith-Wiedeman, les néoplasies endocriniennes multiples de type 1, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la polypose colique familiale, la mutation  $\beta$  caténine. Les mutations de la lignée germinale de p53 sans Li -Fraumeni sont fréquents chez les enfants du sud du Brésil [12].

Par ailleurs, la fréquence des cas sporadiques de corticosurrénales est considérablement plus élevée dans la population de patients atteints d'incidentalome surrénalien (2% dans la série la plus conservatrice) [2].

En Algérie, aucune étude épidémiologique multicentrique sur cette tumeur n'a été réalisée. Une quarantaine de cas colligés sur une vingtaine d'années ont été présentés lors de journées nationales d'Endocrinologie sans qu'un registre national ne soit mis en place pour recenser ces cas [22].

### II – 3 Rappel Anatomo-physiologique de la glande surrénale

#### II – 3 – 1 Anatomie et histologie des surrénales: [23, 24, 25]

Les glandes surrénales coiffent le pôle supérieur des reins; l'une à droite, l'autre à gauche. Elles sont situées très profondément dans l'abdomen, derrière le péritoine, proche de la paroi lombaire, de chaque côté de la colonne vertébrale. Elles sont en forme de virgule et de petites dimensions : 4,5 cm de long, 3 cm de large et 1 cm d'épaisseur et pèsent 4g chacune.

Les surrénales sont très richement vascularisées par des branches des artères phréniques, des artères rénales et de l'aorte. Le drainage veineux se fait par les veines surrénales. La veine surrénale gauche rejoint la veine rénale et la droite la veine cave inférieure. Les drainages lymphatiques sont nombreux et variés, drainant la surrénale vers les ganglions aortiques, hépatiques à droite et intra thoraciques des deux côtés. Ceci est très important dans

## II-Contexte Scientifique et Problématique

---

l'envahissement des cancers surréniaux. L'innervation est assurée par le système nerveux autonome sympathique et parasympathique.

Les surrénales sont composées de deux parties d'origine embryologiques complètement différentes: les corticosurrénales ainsi dénommées par ce qu'elles forment la partie externe ou cortex d'origine mésodermique, et les médullosurrénales qui forment la partie centrale ou médullaire d'origine neurectodermique.

La corticosurrénale est constituée de 3 zones qui sont de l'extérieur vers l'intérieur :

- La zone glomérulée: qui sécrète les minéral-corticoïdes dont le chef de file est l'aldostérone. C'est une fine couche sous capsulaire, les cellules s'organisent en petits amas ou cordons, leur noyau est hyper chromatique, le cytoplasme est peu abondant est riche en réticulum endoplasmique.
- La zone fasciculée : qui sécrète les glucocorticoïdes, essentiellement le cortisol. C'est la couche la plus importante, elle représente près de 2/3 des corticosurrénales. Les cellules se disposent en cordon, elles sont de grande taille, leur noyau est moins chromatique. Le cytoplasme est abondant riche en vacuoles lipidiques.
- La zone réticulée : qui sécrète les androgènes est la plus interne. Ses cellules sont petites organisées en cordons, elles sont plus petites que les précédentes.

Leur cytoplasme est éosinophile et contient de rares gouttelettes lipidiques, leur noyau est souvent dense.

### II – 3 – 2 Physiologie de la sécrétion des stéroïdes surrénaliens:

**Les glucocorticoïdes** ont des effets métaboliques, vasculaires et immunomodulateurs absolument cruciaux pour la survie de l'individu. Ils constituent l'un des principaux mécanismes d'adaptation au stress. Leur synthèse doit permettre à la fois une réaction rapide et suffisante, appropriée aux situations de danger mais aussi un contrôle fin de la quantité produite au quotidien afin d'éviter les effets délétères d'une exposition des tissus à un excès de cortisol.

**Les minéralocorticoïdes** permettent principalement la préservation de l'équilibre hydro-électrolytique par la réabsorption du sodium au niveau des tubes rénaux distaux. De ce fait, ils sont impliqués dans la régulation de la pression artérielle.

## II-Contexte Scientifique et Problématique

---

**Les androgènes surrénaliens** : l'activité androgénique des dérivés cortico-surrénaliens est faible. Ils contribuent au développement de la pilosité pubertaire. Ils subissent une transformation extrasurrénalienne en testostérone. Par ce biais, leur production excessive est susceptible d'induire une virilisation et accélérer la maturation osseuse.

### **Biosynthèse des stéroïdes dans la surrénale :**

Toutes les hormones synthétisées par le cortex surrénaliens sont synthétisées à partir du cholestérol. Le cholestérol provient principalement des lipoprotéines de faible densité (*low density lipoprotein* [LDL]). Il peut aussi être produit de novo par la cellule à partir de l'acétyl-CoA. L'étape limitante de cette synthèse est catalysée par l'hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) réductase. L'expression des récepteurs membranaires des LDL tout comme l'activité HMG-CoA réductase dépend de la concentration de cholestérol intracellulaire.

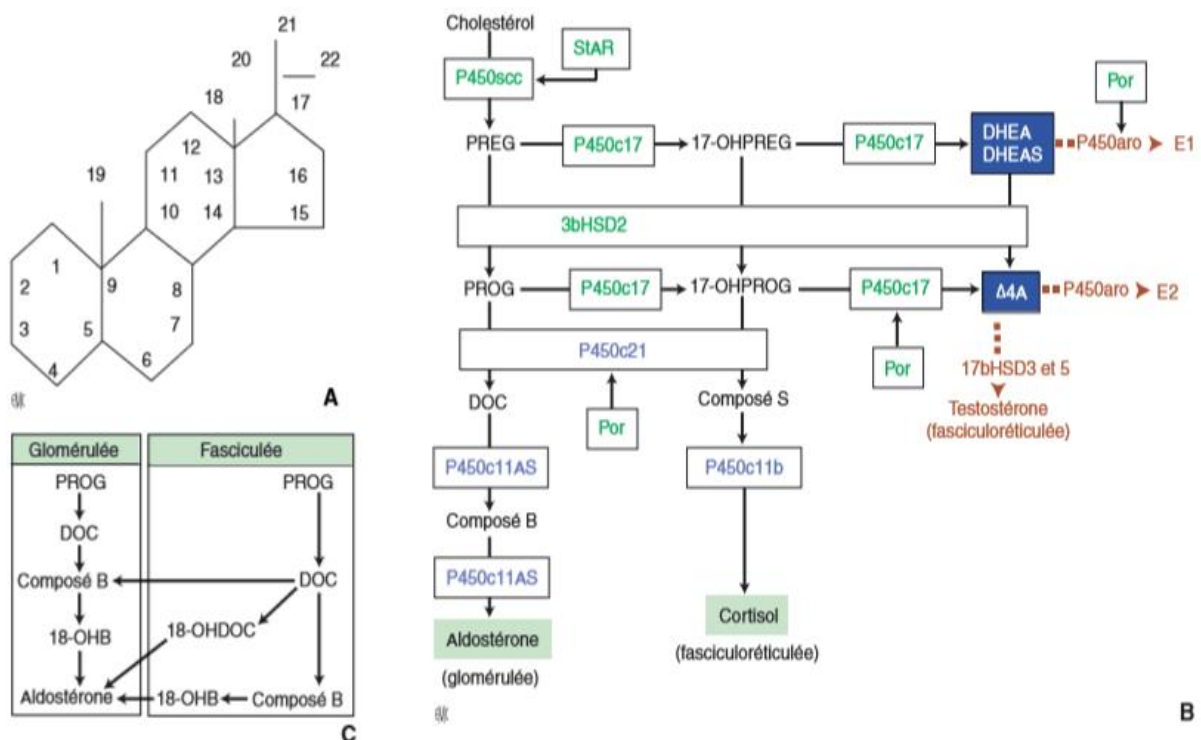
La première étape limitante de cette synthèse est le transport du cholestérol de la membrane externe à la membrane interne de la mitochondrie. Ce transfert s'opère grâce à la protéine *steroidogenic acute regulatory protein* (StAR), induite par l'augmentation de la concentration d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) intracellulaire qui suit la fixation de l'*adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) sur le récepteur mélanocortine 2 (MC2). Au niveau de la membrane interne, le cholestérol est converti en prégnénolone par clivage de sa chaîne latérale sous l'effet d'un complexe enzymatique mitochondrial, la 20-22 desmolase également appelée cytochrome P450<sub>scc</sub> (*side chain clivage*). Dans le cytoplasme, la prégnénolone est transformée en progestérone par l'isoenzyme II de la 3 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 $\beta$ -HSD). Celle-ci est ensuite hydroxylée en 17-hydroxy (OH) -progestérone par la 17 $\alpha$ -hydroxylase ou P450c17, codée par le gène *CYP17* (chromosome 10).

La 17 $\alpha$  hydroxylase transforme également la prégnénolone en 17-OH-prégnénolone. Cette étape de 17-hydroxylation est indispensable à la synthèse du cortisol. L'enzyme correspondante n'est pas exprimée dans la zone glomérulée. L'enzyme P450c17 possède également une activité 17,20-lyase, qui aboutit à la production des androgènes surrénaliens DHEA (à partir de la 17-OH-prégnénolone) et  $\Delta$ 4-androstènedione (à partir de la 17-OH-progestérone). La 21-hydroxylation de la progestérone (dans la zone glomérulée) et de la 17-OH-progestérone (dans la zone fasciculée) permet la production de 11-DOC et de 11-désoxycortisol (composé S) respectivement. Ces étapes sont catalysées par l'enzyme P450c21 (ou 21 $\beta$ -hydroxylase), codée par le gène *CYP21A2*. La transformation du 11-désoxycortisol

## II-Contexte Scientifique et Problématique

en cortisol est catalysée dans la zone fasciculée par la 11 $\beta$ -hydroxylase, codée par le gène CYP11B1.

Dans la zone glomérulée, la 11 $\beta$ -hydroxylase peut convertir la 11-DOC en corticostérone. L'enzyme aldostérone synthase, exclusivement retrouvée dans la zone glomérulée et codée par le gène *CYP11B2*, peut aussi catalyser cette réaction. De plus, elle est nécessaire pour la conversion de la corticostérone en aldostérone par l'intermédiaire de la 18-hydroxycorticostérone. La synthèse de chaque type de stéroïdes est limitée à une zone particulière du cortex surrénalien. La zone glomérulée ne peut produire de cortisol, parce qu'elle n'exprime pas CYP17. À l'inverse, l'aldostérone est spécifique de la zone glomérulée en raison de l'expression restreinte de CYP11B2. La zone réticulée est la seule à exprimer le cytochrome b5, cofacteur de la P450c17, indispensable à son activité 17,20-lyase et donc à la production d'androgènes. La DHEA y est ensuite sulfatée en SDHEA, principal androgène sécrété [24] (Figure1).



P450 : cytochromes P450 ; HSD : hydroxystéroïdes déshydrogénases ; STAR : *steroidogenic acute regulatory protein* ; Por : P450 oxydoréductase ; PREG : prégénolone ; PROG : progestérone ; 17-OHPROG : 17-hydroxyprogestérone ; DHEA : déhydroépiandrostérone ; DHEAS : sulfate de DHEA ; Δ4A : delta-4-androstènedione ; E1 : estrone ; E2 : estradiol ; DOC : 11-désoxycorticostérone ; composé S : 11-désoxycortisol ; composé B : corticostérone ; 18-OHB : 18-hydroxycorticostérone ; 18-OHDOC : 18-hydroxydésoxycorticostérone ; 17-OHPREG : 17-hydroxyprégénolone ; 3bHSD2 : 3 $\beta$ -HSD/ $\Delta^{4,5}$ -isomérase de type 2 ; 17bHSD3 : 17 $\beta$ -HSD de type 3.

A. Noyau stéroïdien.

B. Biosynthèse des hormones corticosurréaliennes.

C. Synthèse des précurseurs de l'aldostérone au niveau de la fasciculée.

**Figure 1: Schéma général de synthèse des hormones stéroïdes surrénaliennes [24]**

### Régulation de la stéroïdogénèse surrénalienne

#### \*Régulation de la sécrétion de cortisol :

La production du cortisol est sous le contrôle d'un axe hypothalamo-hypophysaire par le biais de la ACTH hypophysaire et le CRH hypothalamique (Figure 2) [24].

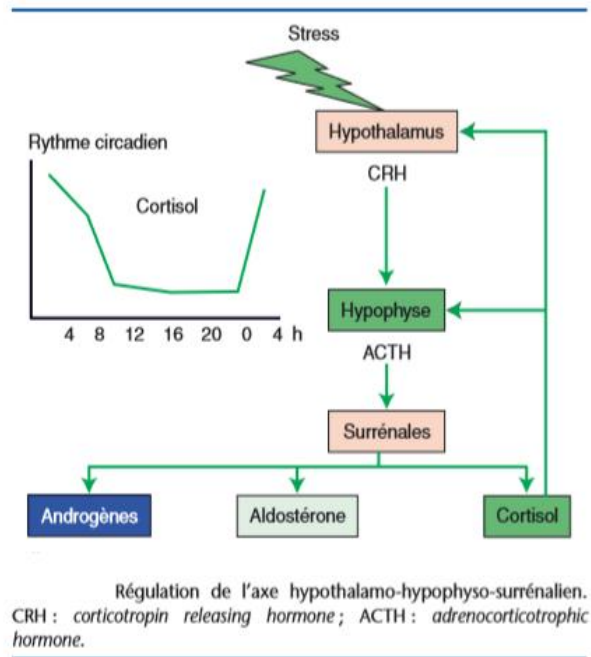
- L'ACTH, produite par les cellules antéhypophysaires, stimule la production du cortisol en activant les enzymes de sa biosynthèse, elle possède également un rôle trophique sur les surrénales.

- Le CRH hypothalamique libéré dans la circulation porte hypothalamo-hypophysaire par les neurones hypothalamiques stimule la production d'ACTH. L'arginine vasopressine (AVP) hypothalamique stimule également la sécrétion d'ACTH.

-le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif sur la production d'ACTH et de CRH (feedback négatif).

La production de cortisol est pulsatile est suit un rythme circadien avec une production maximale le matin entre 2 et 8 heures du matin puis diminution progressive de la cortisolémie jusqu'à un nadir vers minuit.

Le cortisol est une hormone de stress. De ce fait, plusieurs facteurs (fièvre, hypoglycémie, intervention chirurgicale, traumatisme, effort physique, stress physique), tendant à activer l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et augmente la production du cortisol. [24] (Figure 2)



**Figure 2 : Régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien [25]**

### **\*Régulation de la sécrétion des minéralocorticoïdes :**

La régulation de la sécrétion d'aldostérone est sous le contrôle de trois facteurs : angiotensine II, potassium, et dans une moindre mesure, l'ACTH.

-Le système rénine-angiotensine aldostérone: La rénine est produite par l'appareil juxtaglomérulaire du rein sous l'effet d'une baisse de la pression artérielle ou de la natrémie. Elle transforme l'angiotensinogène produit par le foie en angiotensine I. Cette dernière se transforme en angiotensine II sous l'effet de l'enzyme de conversion. L'angiotensine II stimule la production d'aldostérone par les cellules de la zone glomérulée du cortex surrénal. L'aldostérone stimule la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné distal en échange de potassium et d'ions H<sup>+</sup>.

-les ions de potassium régulent directement la production d'aldostérone : l'hyperkaliémie à une action stimulatrice, alors que l'hypokaliémie inhibe la sécrétion d'aldostérone.

-l'ACTH : en administration aiguë, elle augmente modérément la sécrétion d'aldostérone, tandis qu'en l'administration chronique, l'ACTH n'a pratiquement pas d'effet sur la production d'aldostérone.

### **\*Régulation de la sécrétion des androgènes :**

La sécrétion des androgènes surrénalien est également sous le contrôle de l'ACTH hypophysaire, cependant les androgènes n'exercent pas de feedback négatif sur la production d'ACTH. [24]

## **II - 4 -Classification des tumeurs corticosurrénales**

L'exploration rigoureuse des incidentalomes ou l'exploration soigneuse de signes d'hypersécrétion stéroïdienne conduit parfois au diagnostic, aujourd'hui plus précoce, de tumeur maligne ou corticosurrénalome.

Ces tumeurs malignes, malgré leur rareté, sont hétérogènes dans leur présentation et évolution. Elles posent parfois de difficiles problèmes de classification anatomopathologique entre adénome bénin atypique ou tumeur maligne et leur potentiel évolutif est délicat à prédire, compliquant leur prise en charge.

Il est évident que ces classes de tumeurs différentes pour le clinicien recourent des mécanismes physiopathologiques différents pour le chercheur.

Les tumeurs de la corticosurrénale peuvent se présenter sous des formes très variables selon leur taille, leur nature sécrétoire, leur potentiel évolutif malin ou non et leur siège uni ou bilatéral.

On va présenter ici trois classifications des tumeurs de la corticosurrénale : clinique, pronostic (TNM) et enfin une classification moléculaire.

### **II - 4 – 1 -Classification clinique :**

**Les tumeurs unilatérales :** Les tumeurs unilatérales sont de loin les plus fréquentes. Elles sont classées schématiquement en deux catégories : adénomes bénins qui peuvent être sécrétant ou non et les tumeurs malignes ou corticosurrenalomes. [21, 26, 27]

### **Les Tumeurs bilatérales :**

Les tumeurs bilatérales sont classiquement considérées comme plus rares. Elles sont classées schématiquement en deux catégories [28-31]:

## II-Contexte Scientifique et Problématique

---

- l'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales indépendante de l'ACTH (ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia : AIMAH)
- la dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales (*primary pigmented nodular adrenocortical disease*, PPNAd).

Ces deux entités sont habituellement considérées comme responsables de 1 à 2 % des syndromes de Cushing [28-30].

### II - 4 – 2 Classification TNM : [16,17]

Dans l'évaluation du stade de la maladie, il existe la classification « tumeur -node-métastases » (TNM). Il s'agit d'une classification proposée par le réseau de l'ENSAT, étant donné que ce système semble être supérieur au système anciennement publié par l'Union Internationale Contre le Cancer en 2004. Cette classification TNM des CC est récente, datant de 2009 (Tableau 1). Elle se base sur la classification de Mac Farlane-Sullivan qui classe les CCS en 4 stades (Tableau 2). Elle est toutefois critiquée en raison de sa mauvaise valeur pronostique en particulier pour les stades III et IV. Une nouvelle stadification a été proposée dont la principale différence est d'isoler au sein du stade IV les formes métastatiques.

Le taux de la survie dépend principalement de la taille de la tumeur, la tumeur primitive, la présence de métastase, la localisation extra- surrénalienne est associée à un mauvais pronostic, ainsi:

**T** : va de 1 à 3 ou 4 selon l'extension locale révélée par le bilan clinico-radiologique. Le pT va de 1 à 3 ou 4 et tient compte de l'extension tumorale constatée par l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

**N** : va de N0 à N3 selon la taille et le siège des adénopathies. N- et N+ sont utilisés en l'absence ou en présence d'un envahissement ganglionnaire à l'analyse anatomopathologique des ganglions.

**M** : correspond à l'existence (M1) ou non (M0) de métastases.

Selon cette classification on retrouve 4 stades dans les corticosurréalomes :

**Stade I** : T1, N0, M0 la taille de tumeur  $\leq 5$  cm.

**Stade II** : T2, N0, M0 la taille de tumeur  $> 5$  cm.



## II-Contexte Scientifique et Problématique

**Stade III** : T1–T2, N1, M0 Implication des ganglions lymphatiques et/ou T3-T4, N0-N1, infiltration tumorale M0 en entourant tissu et / ou un thrombus tumoral dans la veine cave et /ou de la veine rénale.

**Stade IV** : T1–T4, N0–N1, M1 existence de métastases.

**Tableau 1** : Classification TNM 2009 du carcinome corticosurrénalien. [16,17]

pT	<b>Tumeur primitive</b>
pTx	Tumeur primitive non évaluable
pT0	Absence de tumeur primitive
pT1	Tumeur < 5 cm, pas d'extension en dehors de la surrénale
pT2	Tumeur > 5 cm, pas d'extension en dehors de la surrénale
pT3	Tumeur quelle que soit la taille avec envahissement local, mais sans atteinte des organes adjacents (rein, diaphragme, gros vaisseaux, pancréas, foie)
pT4	Tumeur quelle que soit la taille avec envahissement des organes adjacents (rein, diaphragme, gros vaisseaux, pancréas, foie)
pN	<b>Extension régionale ganglionnaire</b>
pNx	Ganglions régionaux non évaluables
pN0	Pas d'extension ganglionnaire régionale
pN1	Métastase ganglionnaire régionale
M	Extension métastatique à distance
Mx	Extension à distance non évaluable
M1	Extension métastatique présente

**Tableau 2** : Classification du carcinome corticosurrénalien selon MacFarlane-Sullivan.

[16,17]

Stade	T	N	M
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T1-T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IV	T3	N1	M0
	T4	N0-1	M0
	T1-4	N0-1	M1

Pour le CC, la survie spécifique à 5 ans est de 82 % pour le stade I, 58 % pour le stade II, 55 % pour le stade III, et 18 % pour le stade IV. [16,17]

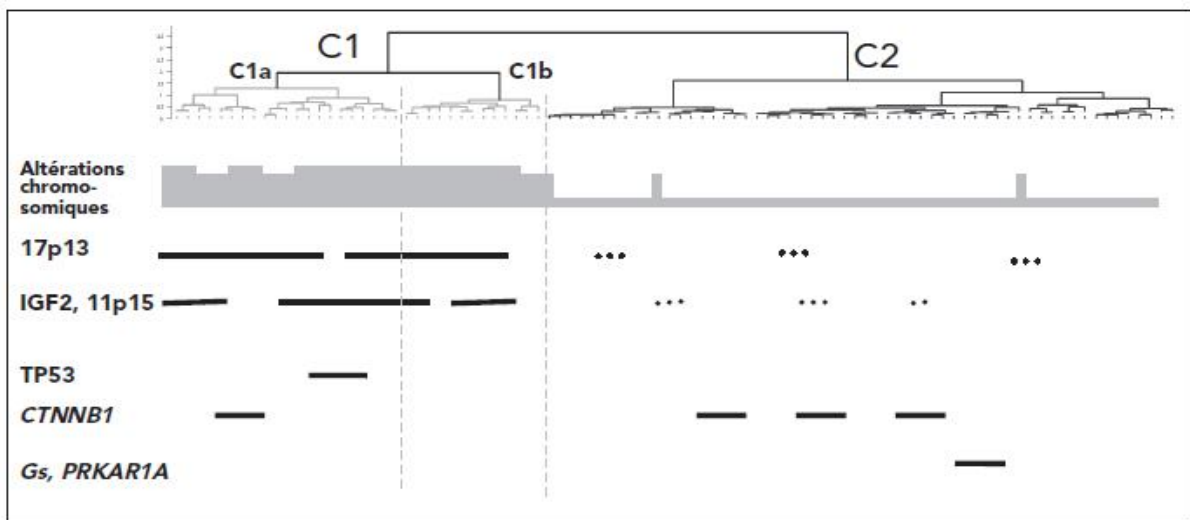
### II - 4 – 3 Classification moléculaire :

L'étude des anomalies moléculaires des tumeurs de la corticosurrénale s'est développée en deux temps :

- ✓ l'étude de gènes candidats identifiés initialement dans des syndromes génétiques de susceptibilité aux tumeurs de la surrénale;
- ✓ l'étude pan-génomique sans a priori sur les gènes d'intérêt avec les outils plus récents de la génomique.

De façon très productive ces deux approches qui se sont succédé dans le temps ont été plutôt synergiques pour les tumeurs du cortex surrénal. [31, 32]

La classification moléculaire des différents types de tumeurs de la corticosurrénale établie à l'aide du profil d'expression des gènes par le transcriptome est représentée sur la figure 3.



**Figure 3 : Classification moléculaire des tumeurs unilatérales de la corticosurrénale.[32]**

La figure part de la classification des tumeurs de la corticosurrénale établie par l'analyse du transcriptome. Sur le profil d'expression des gènes représenté en haut, les corticosurrénalomes se classent dans le groupe C1 et les adénomes dans le groupe C2. Chaque colonne représente l'analyse d'une tumeur. Les corticosurrénalomes se divisent en deux sous-groupes C1a (de mauvais pronostic) et C1b (de bon pronostic).

La fréquence des altérations chromosomiques (gains et pertes) est représentée en dessous. Elles sont nombreuses dans les corticosurrénalomes et plus rares dans les adénomes. Les tumeurs présentant une perte d'allèle en 17p13 ou 11p15 sont représentées en dessous de même que les tumeurs sur exprimant l'IGF2. Ensuite sont

successivement indiquées sur les lignes du bas les tumeurs présentant une mutation somatique de *TP53*, *CTNNB1* ( $\beta$ -caténine), *Gs alpha* et *PRKARIA*. [31-32]

Ainsi, pour les corticosurrénales, l'étude du transcriptome a permis de façon très novatrice de définir des sous-groupes dont les mécanismes physiopathologiques et le pronostic diffèrent, cette classification révèle donc deux grands groupes (**figure 3**): [33]

**1- l'un dont la survie globale est assez favorable (C1b) de bon pronostic**

**2- et l'autre dont la survie globale est courte (C1a):** à l'intérieur du groupe C1a existent trois sous-groupes dont les profils d'expression Génique diffèrent: un groupe lié à p53, un groupe lié à  $\beta$ -caténine et un groupe dont l'anomalie moléculaire n'est pas identifiée à ce jour. [34]

Le transcriptome nous permet donc pour la première fois de définir des sous-groupes de cancer surrénalien résultant de mécanismes moléculaires différents.

### **II - 4 - 4 Perspectives de la classification moléculaire pour la prise en charge des tumeurs de la corticosurrénales: [31,35]**

Cette classification moléculaire est riche d'enseignement pour la physiopathologie des tumeurs de la surrénale. De cet enseignement peuvent naître de nouvelles pistes thérapeutiques: ciblage de la voie de l'AMPC pour contrôler la sécrétion, inhibition de la voie Wnt- $\beta$ -caténine ou des IgFs pour contrôler la croissance tumorale...

Au-delà des progrès incontestables pouvant à terme déboucher sur de nouvelles **pistes thérapeutiques** cette classification peut-elle guider la prise en charge des patients ?

Au stade du diagnostic initial d'une tumeur opérée l'outil moléculaire pourrait aider au diagnostic de malignité. Dans cette optique des outils moléculaires plus simples que les puces à ADN ont été développées.

L'étude du transcriptome a permis ainsi d'identifier la meilleure combinaison de deux gènes pour **le diagnostic de malignité**. L'étude du niveau d'expression de ces deux gènes peut se faire par PCR quantitative, technique plus simple et moins coûteuse que l'étude pangénomique sur puce à ADN. La même approche a aussi permis d'identifier la meilleure combinaison de gènes pour préciser le **pronostic d'un corticosurrénales**.

Conjointement à l'ensemble des données cliniques, para cliniques et histologiques ces marqueurs peuvent apporter une aide pour la classification tumorale.

Les techniques de génomique évoluant rapidement, des outils de classification sont attendus aussi de l'étude des anomalies chromosomiques, épigénétiques et du profil d'expression du

miRNome. Enfin une accélération majeure dans l'étude des anomalies génétiques tumorales est attendue à court et moyen terme du séquençage à haut débit du génome tumoral complet. Cette classification moléculaire permet de mieux appréhender l'hétérogénéité de l'évolution tumorale. Pour ces tumeurs malignes l'utilisation à terme de ces nouveaux outils moléculaires devraient apporter une aide pour la définition d'une prise en charge personnalisée des patients.

### II - 5 Aspects génétiques des corticosurrénales :

Les CC sont le plus souvent sporadiques, mais peuvent être, dans certains cas familiaux. L'avènement de la biologie moléculaire a permis des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes de tumorigenèse [35, 36].

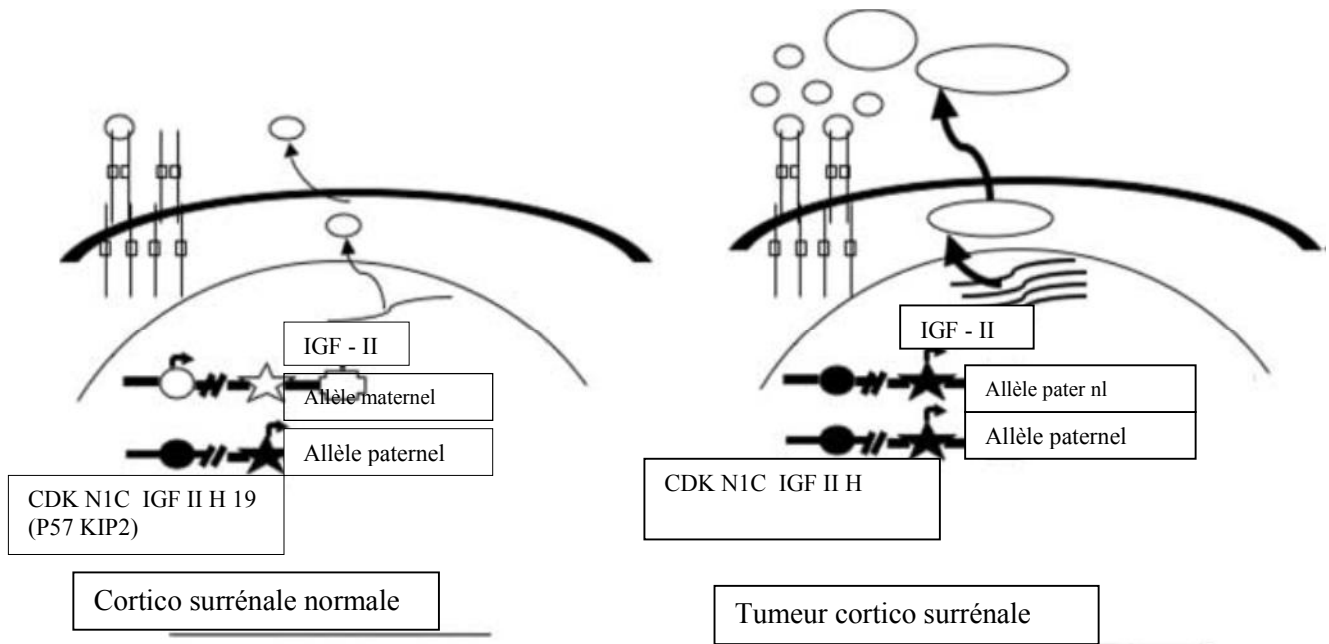
#### II - 5-1 Les formes sporadiques :

Hu et al. ont réalisé le premier transcriptome de la corticosurrénale, en séquençant une banque d'ADN complémentaire de corticosurrénale [37]. en utilisant une méthode dérivée, appelée Serial Analysis of Gene Expression (SAGE) [38,39] et regroupant des gènes d'altération dans les corticosurrénales, des régulateurs du cycle cellulaire (comme les cyclines, ou les cycline-kinases et le p53), et des effecteurs du cycle cellulaire (comme les gènes impliqués dans la réplication de l'ADN), l'IGF2 et la beta catenine. [36, 40-42]

✓ **Les proto- oncogènes** : par mutation activatrice :

- **IGFII** : de la région 11p15: De nombreuses études ont démontré que l'IGF- II est fortement surexprimé dans environ 90% des CC (Figure 4).

La région 11p15 est organisée en deux groupes différents : un domaine télomérique compris le gène de l'IGF –II. H19 et un domaine centromérique compris CDKN1C (p57kip2). On retrouve également des anomalies d'expression des gènes de la région 11p15, compatibles avec l'isodisomie paternelle [43]: Les gènes dont l'allèle d'origine paternelle s'exprime (IGF2 et KCNQ1OT1) sont surexprimés, alors que les gènes dont l'allèle d'origine maternelle s'exprime (CDKN1C et KCNQ1) sont réprimés. Il est cependant notable que le niveau de surexpression d'IGF2, de l'ordre de 100 fois (duplication de l'allèle paternel), résultant l'augmentation de l'expression de l'IGF-II [44, 45].



**Figure 4 : altérations du locus 11p15 et la surexpression de l'IGF-II en CCS. [45]**

- **Beta-catenine** : la surexpression d'ENC1 dans les corticosurrénales, cible transcriptionnelle de la voie Wnt/Béta-caténine, est concordante avec l'activation de cette voie décrite dans ces tumeurs.

Il existe une activation aberrante de la voie de signalisation Wnt /beta caténine dans de nombreux type de cancer. Il est intéressant de noter que l'accumulation de beta-caténine nucléaire dans la majorité des CC [44].

- **Cycline E** : il a été montré par immuno histochimie que les cc présentaient une surexpression de cycline E (supérieur ou égale à 5 pour cent) [46].

✓ **Les gènes suppresseurs de tumeurs** : par mutation inactivatrice :

**P53 de la région 17p13**: Le P53 gène suppresseur de tumeur est située au 17p13 et impliqué dans le contrôle de la prolifération cellulaire. Des mutations dans le gène check point kinase 2 (hCHK2), codant pour une kinase qui peut phosphoryler directement TP53 aboutit à des mutations germinales inactivatrice de TP53 ont été observés dans 50 à 80 % de enfants avec CCS apparemment sporadiques dans le nord Amérique et en Europe et une mutation germinale spécifique a été identifié dans l'exon 10 du gène TP53 (R337H) dans presque tous les cas de corticosurrénales. Des études moléculaires sur cette mutation ont montré que cette mutation inactivatrice peut être dépendante du pH, due au remplacement d'une arginine par une histidine dans le domaine de tétramérisation de TP53 [47-49].

### II - 5 - 2 Les formes familiales des Corticosurrénales : [17 , 35, 40, 48, 49].

Certains syndromes familiaux prédisposent à l'apparition de tumeurs dans divers tissus, dont la cortico-surrénale. C'est le cas des syndromes de Wermer, de Li-Fraumeni, de Gardner, de Beckwith-Wiedemann et de Carney

#### ✓ **Le syndrome de Wermer (OMIM 131100)**

Le syndrome de Wermer ou Néoplasies Endocriniennes Multiple de type 1 (NEM 1) est associé à des mutations inactivatrices du gène *MEN1* qui code la ménine (11q13), qui serait un suppresseur de tumeur dont une des fonctions émergentes est un rôle dans le contrôle de la prolifération cellulaire.

Les atteintes principales dans les NEM1 sont des tumeurs des glandes parathyroïdes, du pancréas, de l'antéhypophyse, de l'intestin et du cortex surrénalien. Un pourcentage non négligeable de ces tumeurs présente une évolution maligne.

Les mutations décrites, très variables d'une famille à une autre, peuvent comporter des mutations ponctuelles ou des délétions. Le développement tumoral se caractérise par la présence d'une altération dans le génome des cellules tumorales sur le 2<sup>ème</sup> allèle du gène : c'est la perte de l'hétérozygotie par mutation au niveau somatique.

#### ✓ **Le syndrome de Li-Fraumeni (OMIM 151623)**

Le syndrome de Li-Fraumeni (sarcomes familiaux) de transmission autosomique dominante est une affection rare du sujet jeune qui consiste à une prédisposition à diverses tumeurs. La définition historique (Li and Fraumeni, 1969) et classique est basée sur des critères familiaux. Elle repose essentiellement sur l'observation d'un sarcome chez un sujet atteint de moins de 45 ans apparenté au premier degré à une personne ayant eu un cancer de n'importe quel type avant 45 ans. Les tumeurs les plus caractéristiques sont les ostéosarcomes, les sarcomes des tissus mous, les cancers du sein du sujet jeune, les leucémies, les tumeurs cérébrales et les cortico-surrénales. Une mutation germinale du gène *TP53* (17p13), suppresseur de tumeur, localisé sur le chromosome 17 et codant pour la protéine p53, est retrouvée dans environ 70% des cas familiaux de ce syndrome. Une mutation germinale du gène *hCHK2* (22q12), codant une kinase régulant le cycle cellulaire, a été également décrite dans de rares familles. Le risque de développer un cancer pour un sujet porteur d'une mutation délétère du gène *TP53* est de 15% à 15 ans, de 80% pour les femmes à 50 ans et de 40% pour les hommes au même âge; la différence entre les sexes étant presque totalement expliquée par le cancer du sein.

### ✓ Le syndrome de Gardner (OMIM 175100)

Le syndrome de Gardner ou polypose adénomateuse familiale (PAF) est une maladie autosomique dominante qui prédispose aux cancers colorectaux chez l'adulte. Ce syndrome est rare, environ une personne sur 14000. Elle est responsable de 1% des cancers colorectaux. Des tumeurs sont également observées dans d'autres sites anatomiques incluant des corticosurrénales, des tumeurs de la thyroïde, du cerveau ou de la partie haute du tube digestif (estomac et intestin grêle). Les mutations qui prédisposent à la maladie touchent le gène *APC* (Adenomatous Polyposis Coli) (5q21-22). La fonction de la protéine APC au sein de la cellule est de contrôler le taux intracellulaire de  $\beta$ -caténine afin qu'elle ne puisse pas exercer son pouvoir oncogène. En effet, cette dernière possède un rôle co-activateur de la transcription de gènes impliqués dans la survie et la prolifération cellulaire. Des adénomes et des CC malins ont été décrits dans les manifestations extracoliques de ce syndrome.

### ✓ Le syndrome de Beckwith-Wiedemann (OMIM 130650)

Le syndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) est un syndrome de croissance excessive associant une macroglossie, une viscéromégalie, une cytomégalie corticosurrénalienne, une dysplasie rénale et un hyperinsulinisme néonatal transitoire et des anomalies de développement, au premier rang desquelles des anomalies de fermeture de paroi et plus particulièrement de la paroi abdominale (omphalocèle). Son incidence est de l'ordre de 1 nouveau cas pour 13700 naissances. Le SBW constitue un syndrome de prédisposition aux tumeurs, 5 % des patients atteints de SBW développent une tumeur embryonnaire: néphroblastome (ou tumeur de Wilms), CC, hépatoblastome, rhabdomyosarcome embryonnaire. Une liaison des SBW familiaux avec la région 11p15.5 a été mise en évidence. Une des particularités de la région 11p15.5 est d'être soumise à empreinte parentale : un seul des deux allèles de certains gènes de cette région s'exprime selon son origine parentale.

#### **La région 11p15.5 est organisée en 2 domaines :**

- le domaine 1, du côté télomérique, incluant les gènes *H19* et *IGF2* (Insulin-like Growth Factor 2). Ce dernier code un facteur de croissance jouant un rôle déterminant dans la croissance embryonnaire. Le gène *H19* code un ARN non traduit.
- le domaine 2, du côté centromérique, contenant les gènes *p57kip2* (ou *CDKN1C*, Cyclin dependent kinase inhibitor 1c) qui code un inhibiteur de kinases dépendantes de cyclines (CDKIs) contrôlant la transition G1/S, *KCNQ1* (potassium voltage-gated channel, subfamily Q, member 1) et *LIT1* (ou *KCNQ10T1*, *KCNQ1*-overlapping transcript 1; ou encore *KvLQT1-AS*) qui code un ARN anti sens de l'intron 10 du gène *KCNQ1*.

## II-Contexte Scientifique et Problématique

---

Chaque domaine est contrôlé par son propre centre d’empreinte (ICR : Imprinting ControlRegion) : ICR1 pour le domaine 1, appelé aussi DMR1 (Differentially Methylated Region 1) ou H19DMR. ICR2 pour le domaine 2, aussi appelé DMR2 ou KvDMR1.

Au niveau du domaine 1 du locus paternel, ICR1 n’est pas méthylé et fixe les protéines CTCF (CCCTC binding factor), jouant le rôle d’insulateurs, empêchant alors des enhanceurs de venir activer la transcription du gène *IGF2*. Dans ces conditions, *H19* est exprimé. Sur le locus maternel, la méthylation de la région ICR1 empêche la fixation des protéines CTCFlevant la barrière qu’elles exerçaient.

Au niveau du domaine 2, c’est la transcription du gène *LIT1* qui va conditionner la répression des autres gènes avoisinants. ICR2 est méthylé sur le locus paternel ce qui conduit à la répression du gène *LIT1* et permet celle du gène *KCNQ1* par des mécanismes qui ne sont pas encore complètement élucidés. Le gène *p57kip2* peut alors, dans ces conditions, être exprimé. Il est important de retenir pour la suite qu’*IGF2* n’est exprimé que par l’allèle paternel alors que c’est l’allèle maternel qui exprime *p57kip2*.

**Les différentes anomalies génétiques retrouvées dans le SBW :** Les analyses caryotypiques d’enfants porteurs d’un Syndrome de Beckwith-Wiedeman sporadique ont montré la présence de duplications de la région 11p15.5, toujours d’origine paternelle sans perte du locus maternel (trisomie avec duplication paternelle). Dans d’autres cas, le caryotype est normal mais l’étude de marqueurs de polymorphisme montre la présence d’un doublement des allèles d’origine paternel et une disparition des allèles d’origine maternelle. Cette situation est appelée "unidisomie uniparentale paternelle". Ces anomalies conduisent à une sur-expression d’*IGF2*. Des mutations dans le gène *p57kip2* sont trouvées dans environ 5% des patients atteints de SBW sporadique. Les patients présentant des mutations du gène *p57kip2* ont un phénotype typique du SBW, avec une forte fréquence d’omphalocèle. Les mutations dans le gène *p57kip2* sont beaucoup plus fréquentes dans les SBW familiaux (environ 50%).

Des anomalies épigénétiques sont décrites pour cette région :

- Une hyperméthylation du gène *H19* est retrouvée dans 10% des cas de SBW.
- Une déméthylation de KvDMR1 (ICR1) est présente chez 55 à 60% des patients.
- Il a été montré récemment que des microdélétions dans ICR1 (H19DMR) ou dans ICR2 permettent d’expliquer certains cas de SBW qui associent une hyperméthylation de *H19* ou une déméthylation de *KCNQ10T1*.



## II-Contexte Scientifique et Problématique

---

Le SBW est un désordre multigénique lié à des défauts de régulation de gènes soumis à empreinte parentale dans le locus 11p15.5, qui conduit à une sur-expression du gène *IGF2* (expression de 2 allèles au lieu d'un seul) et à une diminution ou une extinction d'expression de *p57kip2*. Des modèles animaux ont été créés afin de démontrer expérimentalement la responsabilité d'IGF2 et/ou de p57KIP2 dans le déclenchement du SBW.

- **Le syndrome de Carney (OMIM 160980)**

Le syndrome ou le complexe de Carney (CNC) décrit par Carney en 1985 est caractérisé par des lésions pigmentées de la peau, des myxomes, des tumeurs endocrines et des schwannomes.

**Les tumeurs endocrines** : L'hyperplasie micronodulaire pigmentée du cortex surrénalien (PPNAD: Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease) responsable du syndrome de Cushing associé, est une des tumeurs endocrines les plus fréquentes observées dans le complexe de Carney. En effet, elles sont retrouvées chez environ 25% des patients. Des tumeurs des cellules de Sertoli et des adénomes folliculaires de la thyroïde sont aussi très fréquemment retrouvés. Un adénome somatotropes de l'antéhypophyse est responsable d'une acromégalie évidente chez 10% des patients adultes.

Le CNC est un syndrome héréditaire autosomal dominant. Environ 70% des patients diagnostiqués ont un des parents atteints et seulement 30% des cas de CNC sont des mutations Somatiques *de novo*. Deux loci ont été associés à ce syndrome : 2p16 et 17q22-24.

Des mutations inactivatrices dans le gène *PRKARIA*, codant pour une sous-unité régulatrice de la PKA (RIa) et situé dans le locus 17q22-24, sont responsables d'environ 50% des cas de CNC. Les mutations du gène *PRKARIA* peuvent aussi se rencontrer dans des PPNAD isolées.

Les patients atteints d'un PPNAD ont des taux d'ACTH très faibles et peuvent présenter une réponse paradoxale à la dexaméthasone. C'est-à-dire qu'en réponse à un traitement par la dexaméthasone, on observe une augmentation du cortisol plasmatique au lieu d'une diminution normalement induite par l'inhibition de la synthèse d'ACTH au niveau hypophysaire. Il a été mis en évidence que cette réponse paradoxale pouvait être la conséquence de l'expression du récepteur GR (Glucocorticoid Receptor), au niveau des nodules PPNAD du cortex surrénalien, qui stimulerait la stéroïdogénèse.

### II – 6 - Diagnostic positif du corticosurréalome : [2, 3, 5, 7, 17, 19]

#### II – 6 – 1 - Diagnostic clinique du corticosurréalome :

Les circonstances de découverte du corticosurréalome peuvent être soit :

- à l'occasion de signes d'hypersécrétion hormonale : syndrome de Cushing clinique (par hypersécrétion de glucocorticoïdes), hypertension et hypokaliémie (hypersécrétion de minéralocorticoïdes), signes de virilisation chez la femme (en rapport avec une hypersécrétion d'androgènes).
- Signes cliniques d'imprégnation tumorale : altération de l'état général, amaigrissement, asthénie...
- devant la présence de métastases.
- Il peut s'agir d'une surprise à l'examen d'une pièce anatomo-pathologie d'un adénome surrénalien paraissant bénin aux explorations biologiques et morphologiques.
- ou bien fortuitement : c'est le cas des incidentalomes surrénaliens, situation de plus en plus fréquente devant la généralisation de l'utilisation de l'imagerie médicale, posant ainsi deux problèmes : la tumeur est-elle hormonosécrétante ? Existe-t-il des arguments en faveur d'une malignité ?

On dispose pour répondre à ces deux questions d'éléments d'ordre clinique, biologique et morphologique.

#### **La tumeur est-elle hormonosécrétante ?**

Les masses de la loge surrénalienne, découvertes dans la population générale et nononcologique, sont dans 36 à 94% des cas des tumeurs bénignes non sécrétantes de la surrénale. Ces lésions sont aussi fréquentes chez l'homme que chez la femme. Elles sont rares avant 30 ans, puis leur prévalence augmente avec l'âge. Certaines populations présentent une plus grande fréquence: les sujets de race noire, les diabétiques, les obèses et les sujets atteints de néoplasie endocrine multiple.

Les **tumeurs surrénaliennes sécrétantes sont rares** peuvent se développer à partir de la corticosurrénale (hyperaldostéronisme primaire, adénome de Conn, syndrome de Cushing avec adénome bénin ou corticosurréalome malin, tumeur responsable de virilisation ou de féminisation).

Le **dépistage d'un hyperaldostéronisme primaire** passe par la mesure des chiffres de pression artérielle et de la kaliémie chez tous les patients présentant un incidentalome. La

présence d'une hypertension artérielle et d'une kaliémie inférieure ou égale à 3,9 m mol/L doit conduire à des dosages hormonaux. Le second test sera alors la mesure de l'aldostérone ou du rapport aldostérone sur rénine plasmatique, après arrêt des traitements anti hypertenseurs pouvant interférer avec les dosages hormonaux.

### **Arguments cliniques de malignité :**

Environ 60 % des corticosurrénales sont sécrétants : cortisol (30 %), androgènes (20 %), oestrogènes (10 %), sécrétion mixte (35 %).

Le signe clinique qui doit faire craindre la malignité est la rapidité d'installation d'un syndrome de Cushing et/ou de signes de virilisation chez une femme ou de féminisation chez un homme. Environ un tiers des tumeurs virilisantes représente des tumeurs malignes. Les tumeurs féminisantes chez l'homme sont presque toujours malignes.

Lorsque la tumeur est volumineuse, douleurs lombaires, fièvre, anorexie et amaigrissement sont également des signes cliniques de malignité, ce qui représente 10 % des CCS.

### **II – 6 – 2 Diagnostic biologique du Corticosurrénales**

L'**absence de signe clinique évocateur de syndrome de Cushing** ne doit pas faire écarter ce diagnostic. En effet, des anomalies subtiles de la sécrétion du cortisol peuvent exister longtemps avant l'installation des signes cliniques. Toutefois, une grande partie de ces anomalies, aujourd'hui regroupées sous le terme de syndrome de pré-Cushing, ne semblent pas avoir la même signification, et une majorité d'entre elles ne semblent pas évolutives. Ainsi, la recherche d'une hypersécrétion de cortisol doit se limiter à un test de freination à la dexaméthasone minute.

Le **corticosurrénales malin** a comme caractéristique de sécréter très souvent des précurseurs du cortisol, d'où l'intérêt du **dosage des 17-cétostéroïdes urinaires** et de la 11-désoxycortisone plasmatique. L'élévation du taux plasmatique de **sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHA)** est aussi un argument majeur pour le caractère malin de ces tumeurs. (Tableau 3).

**Tableau 3** : Bilan hormonal en cas de suspicion de carcinomes corticosurrénaux (CC).

Type d'hormone	Bilan biologique
Glucocorticoïdes (minimum 3 des 4 tests)	- Test à la dexaméthasone (1 mg à 23 h), « freinage minute » - Cortisol libre urinaire (urines de 24 h) - Cortisolémie à 8 h - ACTH plasmatique
Stéroïdes sexuels et précurseurs stéroïdiens	- DHEA-S sérique - 17-OH-progestérone sérique - Androstènedione sérique - Testostérone sérique - 17 $\beta$ – estradiol sérique (homme et femme ménopausée)
Minéralocorticoïdes	- Kaliémie - Ratio aldostérone / rénine (si HTA et/ou hypokaliémie)

### Exploration de la fonction glucocorticoïde [2, 5, 17, 50]

- **Exploration statique**

-Le dosage du cortisol est réalisé par immuno analyse, et les résultats sont exprimés en nmol/l ou en ng/ml (nmol/l x 0,36 = ng/ml).

Valeurs usuelles : variation nyctémérale :

- à 8 h à jeun : 250 à 650 n mol/l (100 à 200 n g/ml) ;
- entre 16 h et 20 h le soir : valeur au moins diminuée de 50 % chez le même patient par rapport au matin à jeun : 54 à 250 n mol/l (20 à 90 n g/ml).

Faux positifs :

- situations avec augmentation de la CBG (grossesse, oestroprogestatifs), ce qui entraîne une augmentation de la cortisolémie, alors que le cortisol libre urinaire reste normal ;

– pseudo-Cushing : stress important, état infectieux, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère, dépression, anorexie mentale, obésité, alcoolisme.

### **-Dosage du Cortisol libre urinaire (CLU) des 24 heures**

Valeurs usuelles :

- femme : 27 à 135 nmol/24 heures (10 à 50 µg/ 24 heures) ;
- homme : 54 à 135 nmol/24 heures (20 à 50 µg/ 24 heures).

Le CLU est un indicateur très sensible d'un syndrome de Cushing, avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 98 %.

Il est légèrement augmenté chez moins de 5 % des sujets obèses (pseudo-Cushing).

Avantage : peut se faire à domicile, mais nécessite un recueil rigoureux des urines et le dosage de la créatininurie.

### **Dosage du Cortisol libre salivaire**

Mêmes précautions d'horaire, se conserve toujours à température ambiante.

Valeurs usuelles :

- de 8 h à 10 h : < 19 n mol/L ;
- de 14 h 30 à 15 h 30 : < 12 n mol/L.

Avantage : facilité de prélèvement, peut se faire à domicile.

**Dosage de l'ACTH :** La sécrétion d'ACTH par les cellules corticotropes de l'antéhypophyse est stimulée par la CRH et se fait de façon pulsatile en suivant un rythme circadien (maximum le matin, minimum la nuit); sa sécrétion précède celle du cortisol.

Préparation du patient : pas de stress, pas de corticothérapie en cours.

Prélèvement : l'ACTH est une molécule fragile, sensible aux protéases du sang et à l'activation des kallikréines par le verre ; il est recommandé de faire le prélèvement sur tubes EDTA (inhibiteur des protéases plasmatiques) en plastique (inactivation des kallikréines).

Conservation 24 heures à 4°C (congeler si plus de 24 heures).

Dosage par radioimmunoanalyse ou immunoanalyse.

Valeurs usuelles :

- matin : 2 à 11 pmol/l (10 à 50 ng/l) ;
- soir : < à 7 pmol/l (< 30 ng/l).

- **Epreuves dynamiques de freinage :**

La dexaméthasone (Dectancyl®), puissant glucocorticoïde de synthèse, assure un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse et l'hypothalamus, sans interférer avec le dosage du cortisol : il provoque une forte diminution de l'ACTH et une forte diminution du cortisol. Préparation du patient : sujet à jeun depuis 12 heures.

Trois types de tests de freination suivant la quantité de Dectancyl administrée : minute, standard, fort.

- ✓ **Test de freinage minute :**

Dectancyl® 1 mg per os à minuit, et dosage du cortisol sanguin à 8 h.

Normal si  $<18$  ng/ml ( $< 50$  nM/L). Si le taux du cortisol reste au-dessus de ce seuil, un hypercorticisme non freinable est suspecté d'où le recourt au test de freinage faible pour la confirmation du diagnostic.

Il s'agit d'un test utilisé en ville en dépistage, mais l'absence de freination peut se voir aussi en cas de: obésité, stress, alcoolisme, dépression, prise d'oestrogénostatifs...

- ✓ **Test de freinage standard (ou test de Liddle faible)**

Dectancyl® 0,5 mg per os toutes les 6 heures pendant 48 heures, et doser le cortisol sanguin ou le CLU à J0, et entre J2 et J3.

Normal si : cortisolémie  $<18$  ng/ml ( $< 50$  nmol/L), CLU  $< 10$  µg/24 heures. L'absence de freinage confirme le Syndrome de Cushing.

Utilisé à l'hôpital, peu de faux positifs.

- ✓ **Test de freinage fort (ou test de Liddle fort)**

Dectancyl® 2 mg per os toutes les 6 heures pendant 48 heures (soit une dose totale de 16 mg), et doser le cortisol sanguin et le cortisol urinaire à J0 et J2.

Une diminution de la cortisolémie  $< 5$  nmol/l (soit indétectable) et du cortisol urinaire  $< 10$  µg/24 heures est en faveur d'une origine hypophysaire de la sécrétion d'ACTH (et en défaveur d'une sécrétion ectopique : en général pas de freinage).

Test à visée étiologique uniquement, à réaliser quand le diagnostic positif d'hypercorticisme ACTH-dépendant a été effectué [52].

### Exploration de la fonction mineralocorticoïde

- Electrolytes : Mesure simultanée dans le plasma du sodium, potassium, et dans les urines de la natriurèse et la kaliurèses des 24 heures : si kaliémie basse et kaliurèse normale ou élevée ceci témoigne d'une *hypersecrétion de minéralocorticoïdes*.
- Dosages hormonaux statiques en régime normosodé.

❖ Urinaires: Aldostérone : 20-40 nmol/24 h

❖ Plasmatices:

- Aldostérone : Mesure le matin à jeun (cycle circadien), Décubitus dorsal strict depuis au moins une heure. En position Debout : multiplication par trois des valeurs couché.
- Rénine plasmaticque (RP) :

La mesure simultanée de la RP est indispensable. En effet, la rénine est sécrétée en fonction de la pression du sang de l'artère afférente du glomérule et de sa teneur en sodium. Elle permet la génération de l'angiotensine qui, elle-même, stimule la sécrétion de l'aldostérone par la couche glomérulée de la corticosurrénale.

- ✓ Rénine basse + aldostérone élevée: hyperaldostéronisme primaire
- ✓ Rénine élevée + aldostérone élevée: hyperaldostéronisme secondaire
- ✓ Rénine élevée + aldostérone basse: hypoaldostéronisme primaire (insuffisance surrénale)
- ✓ Rénine basse + aldostérone basse: hypoaldostéronisme secondaire (rare)

- Epreuves dynamiques.

❖ Stimulation par régime sans sel

Après cinq jours à un régime apportant 0,3 mmol/kg de Na/jour, multiplication par 3 ou 4 des taux de base de l'aldostérone plasmaticque ou urinaire par rapport au régime de contrôle (3mmol/kg de Na/j). Un même effet de stimulation peut être obtenu par l'administration d'un diurétique (80 mg de Furosémide) avec mesure de l'aldostérone plasmaticque trois heures après: forte augmentation chez le sujet normal.

❖ Stimulation par l'orthostatisme

Le passage de la position couchée à la position debout permet de juger de l'adaptation de la surrénale à son système de commande. Sécrétion autonome de la glomérulée, adaptation de l'appareil vasculaire.

### ❖ Epreuve de freinage

- Freinage court: l'expansion volumique provoquée par la perfusion intraveineuse de 2 litres de Cl-Na à 9 p 1000 en quatre heures provoque un abaissement de l'aldostérone plasmatique.
- Freinage long: l'administration d'une forte dose de 9 Alpha-Fluorohydrocortisone, minéralo-corticoïde de synthèse puissant, provoque également, en l'absence de tumeur sécrétant de l'aldostérone, un abaissement profond de ce stéroïde. L'état cardiovasculaire du malade devra être pris en compte avant la réalisation de ces deux dernières épreuves.

### **Exploration des androgènes**

#### ❖ Plasma

Dosages directs de:

- Déhydroépiandrostérone (DHA) et sulfate de DHA
- $\Delta$ 4-Androstenedione.
- 17 OH progestérone (précurseur)

La testostérone n'est pas sécrétée par la surrénale, mais DHA et  $\Delta$ 4-androstenedione se transforment partiellement en testostérone dans le foie: toute élévation de ces deux stéroïdes fera donc monter le taux de la testostérone. Cette élévation est difficilement appréciable chez l'homme.

### **II – 6 – 3 - Diagnostic morphologique du corticosurréalome: [51-56].**

- **TDM et IRM surréaliennes** : Plusieurs critères morphologiques peuvent orienter vers la malignité en particulier la forte densité à la TDM (*tableau 4*). La taille de la tumeur est un paramètre moins précis que celui de la densité. En effet, une tumeur de moins de 2,5 cm a seulement 76% de chances d'être bénigne, et si elle fait moins de 1,5 cm, 93%.



**Tableau 4 :** Aspect à l'imagerie et nature de la tumeur.

<b>En faveur de la bénignité</b>	<b>En faveur De la malignité</b>
Petite taille	Grande taille
Aspect bord régulier Homogène Faible densité à la TDM Faible prise de contraste Faible signal en T2 à la IRM	Aspect Irrégulier ; parois épaissies Nécrose Forte densité à la TDM Prise de contraste importante, inhomogène Hyper signal en T2 à la IRM
Contenu en lipides élevé	Contenu en lipides bas

TDM : tomodensitométrie ; IRM : imagerie par résonance magnétique nucléaire.

- **La Scintigraphie:**

En cas de suspicion de CCS, la tomographie par émission de positons (TEP) après injection de 18FluoroDesoxyGlucose (FDG) a pris une place importante au sein des examens scintigraphiques, car elle apporte des arguments en faveur de la malignité [53]. Le rapport SUV max (Standard Uptake Value) de la tumeur sur celle du foie permet de distinguer les tumeurs corticosurréaliennes bénignes des malignes avec une sensibilité de 100 % [53, 55].

L'hyperfixation du FDG est un argument de malignité. Les seules tumeurs malignes non fixantes étaient les métastases de cancer du rein [54]. Pour diagnostiquer des lésions bénignes, des cut-off de 1,45 et 1,8 ont respectivement retrouvé une spécificité de 88 % et 100 % [53, 57]. La TEP est également utile pour le diagnostic des métastases à distance [54, 56].

### II – 6 – 4 Diagnostic anatomo-pathologique :

- **La Biopsie percutanée :**

La place de la biopsie percutanée est limitée pour plusieurs raisons. En cas de suspicion de CCS, elle est contre indiquée en raison du risque de dissémination tumorale liée à la rupture capsulaire. Dans La seule indication est une suspicion de métastase surrénalienne en cas de tumeur de moins de 3 cm ou la suspicion d'un lymphome ou d'un sarcome rétroperitonéal [16, 19].

- **Les Scores histopronostiques :**

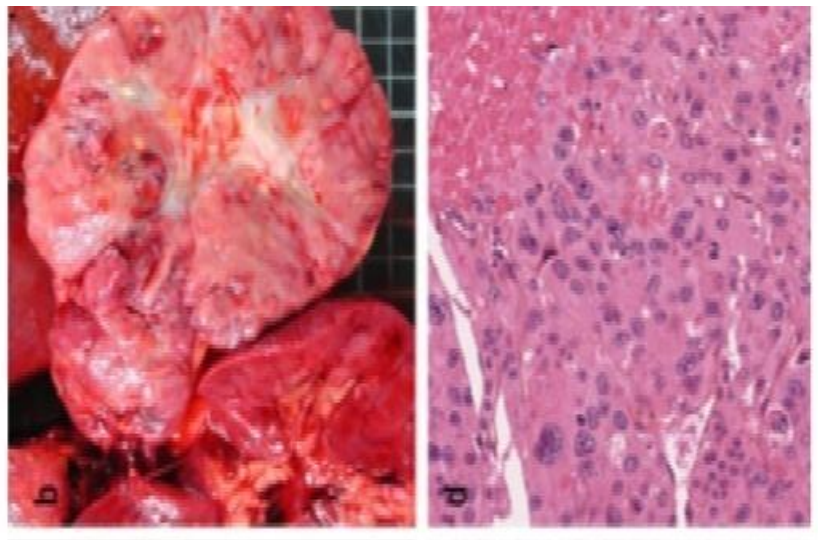
Le diagnostic anatomo-pathologique est le plus souvent un diagnostic postopératoire réalisé sur la pièce de surrénalectomie .

**\*L'aspect macroscopique :** les CC sont généralement de volumineuse tumeurs, pesant plus de 100g et mesure plus de 5 à 6 cm, les CC sont jaune orangé à beige rosé (Figure 5). Ils sont souvent lobulés par des bandes fibreuses [58], les remaniements nécrotiques sont fréquents, Ils peuvent être encapsulés, adhérer ou infiltrer les structure adjacentes et en particulier le foie. La surrénale résiduelle n'est généralement pas visible macroscopiquement.

**\*Les aspects histologiques :** les CC s'organisent classiquement en larges travées composées de cordons de cellules séparés par un fin réseau de sinusoides. Il s'y associe fréquemment des plages de nécrose et de larges bandes fibreuses.

Les CC sont habituellement composés de cellules compactes, aux cytoplasmes éosinophiles, pauvre en lipides, les cellules spongiocytaires sont rares. Il existe souvent un pléomorphisme nucléaire marqué avec des nucléoles bien visibles. Des mitoses sont généralement observées mais leur taux peut être extrêmement varié ; elles peuvent être anormales. Des invasions capsulaires, veineuses et sinusoidales peuvent être mises en évidence.

Il existe des formes histologiques plus rares : CC à cellules oxyphiles, CC présentant des territoires sarcomateux [59, 60].



**Figure 5: Aspect macroscopique et histologique d'un carcinome corticosurrénalien [58].**

Pour le CC, le diagnostic est évident en cas de tumeur de plus de 5 cm, multi nodulaire avec des foyers nécro tico hémorragiques, et adhérente aux structures voisines. Le score de Weiss est un score histo-pronostique qui prend un compte de 9 critères histologiques ou cytologiques, qui sont [60] :1 point par item.

- 1-un grade nucléaire élevé
- 2-un nombre de mitoses élevé
- 3- des mitoses anormales
- 4-une nécrose tumorale
- 5- Une architecture diffuse
- 6-< 25 % de cellules claires
- 7- un franchissement capsulaire
- 8-une invasion sinusoïdale
- 9- une invasion veineuse

Un score supérieur à 3 est en faveur d'une tumeur maligne.

Des marqueurs immuno-histochimiques peuvent également être utilisés avec en premier lieu le ki67 dont l'expression est un argument de malignité de mauvais pronostic [61, 62].

### II – 7 - Prise en charge thérapeutique des corticosurrénales

Le corticosurrénales est une tumeur rare dont le pronostic reste réservé. De plus, le diagnostic est le plus souvent tardif à un stade de métastases compliquant ainsi le traitement de ce cancer qui reste jusqu'à l'heure actuelle sans protocole validé consensuelle.

La prise en charge thérapeutique des corticosurrénales est basée sur la chirurgie, le traitement médical (Mitotane et chimiothérapie) et la radiothérapie.

**II – 7 – 1 La chirurgie** : l'objectif est d'obtenir une exérèse chirurgicale adaptée et discutée. La prise en charge des patients complexes nécessite des discussions pluridisciplinaires préopératoires prenant en compte au cas par cas, les données de l'imagerie et de la biologie dans un objectif qui reste carcinologique. Le geste est guidé par le stade [63].

Stade I (T1 < de 5cm, N0, M0) et stade II (T2> 5 cm, N0, M0): exérèse tumorale complète. La chirurgie peut se faire par voie la paroscopique avec comme objectif, éviter d'entraîner une rupture capsulaire.

## II-Contexte Scientifique et Problématique

---

Stade III: (T1-2, N1, M0 ou T 3-4 avec infiltration du tissu adipeux, N0-1, M0): exérèse tumorale complète et curage ganglionnaire.

Stade IV :(T1- 4, N0-1, M1): chirurgie complète difficile et discutée car la taille est importante et présence de métastases. [64]

La voie d'abord chirurgicale est habituellement une laparotomie classique. Cependant, il y aurait quelques données préliminaires en faveur de la parascopie lorsque la taille de la tumeur est inférieure à 6cm.

**II – 7 - 2 La radiothérapie palliative** du lit tumorale peut être proposée après chirurgie. Selon une étude rétrospective allemande, la radiothérapie a entraîné une augmentation de la survie globale et sans récurrence avec 48% de réponses, dont 29% sur les symptômes, 19% sur le volume et sur les localisations douloureuses inopérables. [65]

### **II – 7 - 3 Le traitement Médical à base de Mitotane :** [10, 16]

En cas d'impossibilité d'exérèse complète de la tumeur ou bien en cas de récurrence, l'utilisation de l'Op'DDD (ortho, para',dichloro, diphenyl, dichloroethane ou Mitotane) est recommandée.

L'Op' DDD, insecticide à la base, a été découvert en 1949 provoquant une atrophie des surrénales chez le chien.

La première étude prospective effectuée en 1991 a montré qu'il entraîne une dégénérescence des zones fasciculée et réticulée de la surrénale et une inhibition de la stéroïdogénèse.

Le mitotane est un inducteur enzymatique (interaction avec les antivitamines K, la contraception orale et l'hydrocortisone). Ses effets secondaires précoces sont essentiellement digestifs: nausées, vomissements, diarrhées, anorexie. Quant aux effets indésirables tardifs sont surtout neurologiques (Dépression, somnolence, céphalées, confusion, ralentissement psychomoteur, vertige, diplopie), et divers (gynécomastie, hyperthermie, cystite hémorragique, flush, rash, perturbation du bilan hépatique, leucopénie, aplasie, hypokaliémie et hypocholestérolémie)

La stratégie thérapeutique après résection complète dépend du risque de récurrences:

Si le patient est à haut risque (score de Weiss plus de 3 et KI 67 supérieur à 4%, stades III et IV): Le Mitotane est à débiter dans les trois mois postopératoire.

Si ce risque est faible: Une surveillance régulière est optée et le mitotane est indiqué selon l'évolution.

Pour être efficace, il faut obtenir une mitotanémie comprise entre 14 et 20mg/l. Les effets indésirables apparaissent pour des taux supérieurs à 20mg /L. Le mitotane est mieux absorbé quand il est pris avec des matières grasses. Sa demi-vie est élevée comprise entre 18 et 159 jours.

**II – 7 – 4 Le traitement médical à base de chimiothérapie cytotoxique:** Il existe plusieurs protocoles dont deux qui sont les plus utilisés : EDPM (Etoposide, doxorubicine, cisplatine et mitotane) et streptozocine-mitotane.

Plusieurs facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie ont été identifiés: gène de réparation de l'ADN, ERCCI dont la surexpression dans les cancers est associée à une résistance au platine. [65]

**II – 7 - 5 Les thérapies futures :** ce sont les thérapies ciblés :

-Anti angiogénese: Anticorps monoclonaux inhibiteurs de VEGFR.

-Inhibiteurs des récepteurs tyrosine kinase :

- inhibiteurs d'EGFR (étude en cours)
- gène IGF2 qui est surexprimé dans 90% des corticosurrénales (études en cours ciblant les récepteurs de l'IGF1 médiant les effets mitogènes de l'IGF2) [1, 65].



# METHODES

### III–Méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle dont l'objectif principal est d'analyser le profil sécrétoire des cas de corticosurrénales examinés du 1<sup>er</sup> Janvier au 1 Juin 2014 en Consultation d'endocrinologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Dr Benbadis de Constantine.

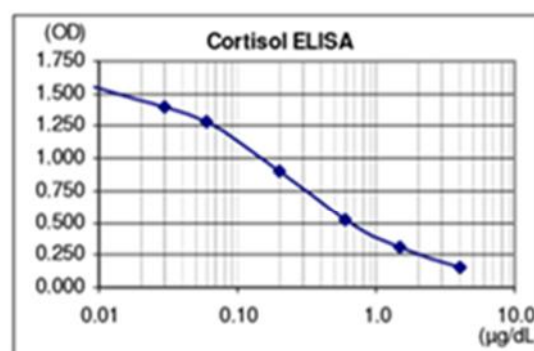
Nous avons colligés durant cette période deux cas de corticosurrénales de présentations cliniques, morphologiques, thérapeutiques et évolutives complètement différentes dont nous allons développer en particulier les aspects biologiques analysés au sein du Laboratoire Central de Biochimie du CHU Dr Benbadis de Constantine.

Les dosages des paramètres hormonaux ont été réalisés par l'automate IMMULITE 2000.

Certains de ces dosages sont réalisés par des techniques basées sur le principe de compétition. La quantité inconnue d'antigènes présents dans l'échantillon et une quantité fixe d'antigènes conjugués à une enzyme entrent en compétition pour les sites de fixation des anticorps coatés dans les puits. Après incubation, les puits sont lavés pour arrêter la réaction de compétition. L'intensité de la couleur développée suivant la réaction substrat est inversement proportionnelle à la quantité d'antigène présente dans l'échantillon. Les résultats des échantillons peuvent être déterminés directement à partir de la courbe étalon (Figure 6) (66).

Figure 6 Courbe Etalon Typique (66)

Étalon	Cortisol (µg/dL)	OD <sub>Moynne</sub>	OD/OD <sub>max</sub> (%)
A	0.00	1.699	100
B	0.03	1.401	82
C	0.06	1.278	75
D	0.20	0.905	53
E	0.60	0.524	31
F	1.50	0.304	18
G	4.00	0.155	9



Les étalons et contrôles ont été calibrés en utilisant une dilution isotope-GCMS est la méthode de référence (Siekman et al., J Clin Chem Clin Biochem 1982;20:883-892).

Les techniques par compétition sont en général moins spécifiques et moins sensibles que les dosages directs et sont surtout utilisées lorsque l'hormone ne possède qu'un seul épitope c'est-à-dire qu'on ne dispose que d'un seul anticorps spécifique, le cas du cortisol.

D'autres hormones sont mesurées par un dosage direct ou immunométrique, l'hormone à doser est incubée en présence d'un excès d'anticorps.

La technique la plus courante est la technique « sandwich » : l'hormone à doser est reconnue par deux anticorps spécifiques d'épitopes différents. Le premier anticorps fixe la totalité de l'hormone. Le deuxième, couplé à un traceur, marque les molécules hormonales fixées au premier anticorps. La quantité d'hormone est proportionnelle à la quantité de traceur mesurée.

Par ailleurs, il existe des limites à ces techniques de dosages hormonales citons par exemple :

**\*Sous estimation des fortes concentrations hormonales** : se voit dans les techniques Sandwich. En effet, après saturation des premiers anticorps fixés à un support, des molécules hormonales libres persistent dans le milieu de réaction. Le deuxième anticorps, au lieu de se fixer exclusivement aux molécules hormonales portées par les premiers anticorps, se fixera sur les molécules libres et sera éliminé après rinçage. L'activité mesurée ne sera donc pas maximale. A l'extrême, l'ensemble des deuxièmes anticorps se fixe à des molécules hormonales libres et aucune activité n'est mesurée. Ce phénomène est dit : « effet crochet ». Le dosage de plusieurs dilutions de l'échantillon permet d'identifier ce problème. En pratique, ce problème se pose essentiellement pour des hormones dont les concentrations peuvent s'élever considérablement dans certaines situations.

**\*Anticorps interférants avec les dosages** : certains patients produisant des anticorps qui peuvent interférer avec les dosages.

- Il peut s'agir d'autoanticorps dirigés contre l'hormone à doser,
- Ou d'anticorps dirigés contre les anticorps utilisés par le test : le cas de certains patients produisant des Ac antisouris après certaines immunothérapies ou Ac hétérophiles chez des sujets exposés aux animaux.

Dans ces situations, les résultats donnés sont sous-estimés. On évalue la présence de ces anticorps interférants soit par dosage direct soit en mesurant le « pourcentage de récupération » : l'hormone est dosée dans le sérum du patient puis dans un mélange du



sérum et d'une faible quantité connue d'hormone purifiée ; lorsque la différence mesurée est inférieure à la quantité d'hormone purifiée ajoutée, on parle de « récupération » de l'hormone par du sérum du patient.

### **III – 1- Première Observation**

La première patiente, N.F, est âgée de 45 ans qui présente un corticosurréalome non sécrétant stade II selon la classification de l'ENSAT de 2008. Cette tumeur a été découverte en 2010 lors de l'exploration de douleurs aiguës de l'hypochondre droit en rapport avec une cholécystite aiguë. Le scanner révèle donc un incidentalome surrénalien droit dont les caractéristiques scannographiques sont les suivantes : une masse de la surrénale droite, tissulaire, hétérogène de 8 x 6 cm, bien limitée avec des contours nets, une densité spontanée à 15 UH, légèrement rehaussée après injection de produit de contraste passant à 48 UH sans invasion des structures de voisinage.

Les explorations faites en 2010 : bilan hormonal, les marqueurs tumoraux (Tableau 5) ainsi que le bilan d'extension, sont revenus sans anomalies.

Une surrénalectomie droite a été réalisée en Mai 2010 sans incidents notables per ou post opératoire.

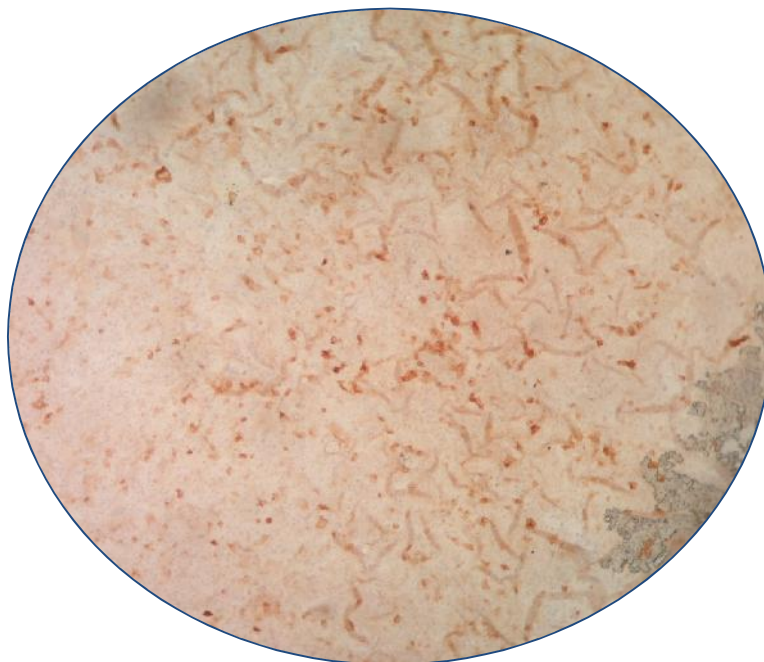
L'étude anatomopathologique de la pièce de surrénalectomie, faite dans deux centres différents (Services d'anatomie pathologique CHU Constantine et CHU Annaba), a confirmé le diagnostic de corticosurréalome avec un score de Weiss à 5 et un Ki67 à 8% (Figures 7-9).

Compte tenu du faible risque de récurrences, et tel que recommandé par l'ENSAT (stade II, R0 Ki67<10%), la patiente a bénéficié d'une simple surveillance avec un recul de 4 ans jusque-là, sans qu'aucune récurrence locorégionale ou à distance ne soit détectée. Les dernières explorations faites en Mai 2014 sont revenues sans anomalies (Tableau 5).

**Figure 7: Index de prolifération cellulaire Ki 67 de 8% (G X 100)**

Photographie gracieusement empruntée du Pr BEDDAR

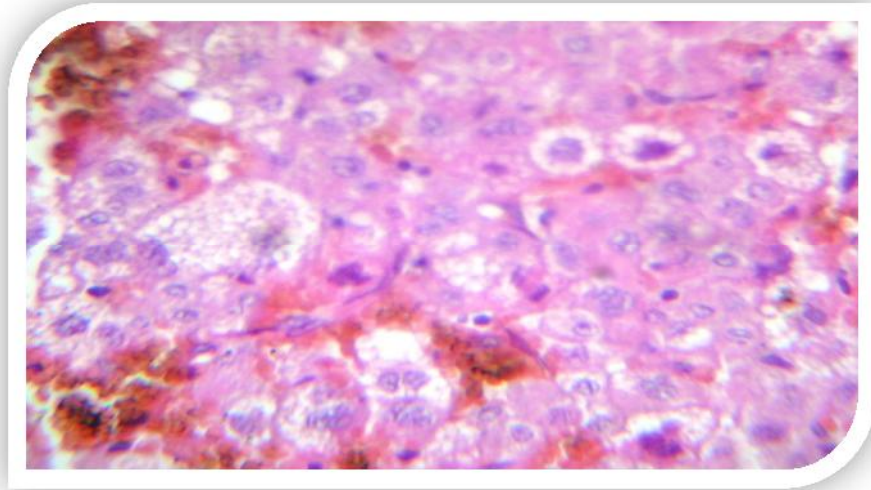
Service d'anatomie pathologique CHU Benbadis – Constantine.



**Figure 8 : Aspect microscopique du corticosurréalome (HE G X 40)**

Photographie gracieusement empruntée du Pr BEDDAR

(Service d'anatomie pathologique CHU Benbadis – Constantine)



**Figure 9 : Immunohistochimie avec Positivité intense et diffuse à la synaptophysine. (G X 40)**

Photographie gracieusement empruntée du Pr BEDDAR

(Service d'anatomie pathologique CHU Benbadis – Constantine)



**Tableau 5 :** Résultats du bilan biologique chez la première patiente avant et 4 ans après la chirurgie du corticosurréalome

Paramètre biologique	Résultats des explorations en Mai 2010	Résultats des explorations en Mai 2014	Valeurs normales
Natrémie (Meq/l)	137	141	135-145
Kaliémie (Meq/l)	3,9	4.1	3,5-5
Glycémie à jeun (g/l)	0,95	1.26	0,7-1,1
Urée sanguine (g/l)	0,25	0.19	0,15-0,45
Créatininémie (mg/l)	7	5	6-12
Acide urique (g/l)	51	46	30-60
Cholestérol total (g/l)	1,55	1.95	1,2-2,2
HDLc (g/l)	0,51	<b>0.28</b>	0,4-0,6
Triglycérides (g/l)	1,2	0.98	1-1,7
TGP /ALAT (UI/l)	25	39	10-35
TGO / ASAT (UI/l)	31	34.3	12-30
GGT (UI/l)	26	18	10-35
PAL totales (UI/l)	100	121	20-150
BRB t (mg/l)	5	7.5	0-10
Albuminémie (g/l)	45	41	35-45
Calcémie (mg/l)	90	<b>95-99-101</b>	80-105
Phosphorémie (mg/l)	25	<b>28-34</b>	25-45
Calciurie des 24h (mg/l)	100	108.6	< 300
GR (elts x 1M/mm3)	5,2	4.17	4-10
Hb (g/dl)	13,0	12.6	13-15
VGM (fl)	89	88.4	80-100
CCMH (g/dl)	32	34.2	27-32
GB (elts x 1000/mm3)/ formule leucocytaire	9	10.37, formule normale	4-10
Plaquettes (elts x 1000/mm3)	350	256	125-450
TSH (µUI/ml)	2,01	2,5	0,3-4
FT4 (pmol/l)	15,6	13.8-15.7	9-19
FT3 (pmol/l)	4,98	4.36-6.30	3-6
Anticorps anti-TPO (UI/l)		négatifs	< 35
Anticorps anti-TG (UI/l)		négatifs	< 35
PTH intacte 1-84 (pg/ml)	<b>45</b>	<b>62-88</b>	20-65
Prolactinémie (ng/ml)		<b>3.3</b>	10-25
LH (m UI/ml)		<b>2.36</b>	<b>15-54 (menopause)</b>
FSH (m UI/ml)		<b>4.5</b>	<b>20-150</b>
ESTRADIOL (pg/ml)		<b>12</b>	<b>&lt; 20</b>
Cortisol plasmatique de base à 8h (µg/dl)	15,02	13.18-16.76	3 -19
CLU des 24h (µg/24h)	29	32.15	10 -90
ACTH de base à 8h (pg/ml)	20,5	33.9-37	12-45
Cortisol après freinage minute (µg/dl)	<b>1,1</b>	<b>0.1</b>	<b>&lt; 1,8</b>
Cortisol après freinage faible (µg/dl)	<b>0,9</b>	<b>0.6</b>	<b>&lt; 1,8</b>
Testostéronémie matinale (ng/ml)	0,5	0.419	0,2-0,8
s DHEA (µg/dl)	<b>85</b>	<b>78.2</b>	<b>60- 690</b>
IGF1 (ng/ml)		<b>35.5</b>	<b>100-350</b>
Métanéphrines plasmatiques (ng/ml)	12	NF	73
Normétanéphrines plasmatiques (ng/ml)	30	NF	84

### **III – 2 – Deuxième observation**

La patiente B.F est âgée de 45 ans a présenté en 2005 de manière brutale des signes de virilisation avec apparition d'un hirsutisme important, une aménorrhée secondaire, et un morphotype masculin. Les explorations n'ont été réalisées que trois ans plus tard, où une masse abdominale volumineuse de 18.7 x 12.5 cm comprimant les structures du tube digestif dans l'appartenance a été difficile à démontrer est retrouvé à la TDM, passant à 26 x 16 x 14cm en 6 mois d'intervalle.

L'intervention chirurgicale, sans exploration hormonale préalable a été réalisée en février 2008. Les résultats anatomo-pathologiques sont revenus en faveur d'un phéochromocytome surrénalien malin.

Cependant, la masse est toujours évolutive (nodule surrénalien de 2cm, 1an après la chirurgie, puis passant à 5 x 4.6cm à 18mois et 9 cm à 24 mois puis 21cm de diamètre) associée à l'aggravation de la symptomatologie clinique (aggravation rapide de l'hirsutisme, hypotrophie des glandes mammaires, hypertrophie clitoridienne, troubles du cycle...).

La TDM de contrôle la plus récente retrouve une volumineuse masse retro et intra péritonéale de 32 x 16.4 x 17.8 cm avec un important effet de masse sur les structures intra abdominales et thoraciques + métastases pariétales + multiples adénopathies mésentériques la plus volumineuse mesure 26 x 14cm.

La reprise chirurgicale n'a pu être réalisée vu l'état d'envahissement de la masse. Une exérèse de la partie extériorisée de la paroi abdominale a confirmé la nature corticosurrénalienne et non médullaire de ce processus tumoral.

#### **Les explorations biologiques réalisées en Avril 2014:**

##### **Bilan standard:**

Na<sup>+</sup> : 135 meq/l

K<sup>+</sup> : 4.4 meq/l

Glycémie à jeun : 0.64 g/l

HGPO : glycémie après une heure: 2.85g/l, glycémie 2H : 1.42g/l

Triglycérides: 2,2 g/l , Cholestérol: 2,5 g/l

Bilan rénale : Créatininémie : 7 mg/l urée : 0,3 g/l

Bilan phosphocalcique : Calcémie: 93 mg/l, albumine : 42 g/l Phosphorémie: 32 mg/l

Bilan Hépatique : TGO: 69 ui/l TGP: 23 ui/l Gamma GT: 45ui/l  
FNS: HGB: 13.4g/dl GB: 4.70 plaquettes : 432  
TP: 68%

**Les marqueurs tumoraux:**

ACE : 3ng/ml (valeur normale VN<5)  
ANTIGENE CA 125 : 233 UI/ml très élevés  
ANTIGENE CA15-3: 31.5ui/ml très élevés

**BILAN HORMONAL:**

**Axe thyroïdienne :** normal

TSH : 2.7 mUI/ml (VN 0,35 - 4,94)  
FT3: 2.33 pmol/l (VN 2,62 - 5,70)  
FT4: 13.88 pmol/l (VN 9 - 19)

**Axe corticotrope :** hypercorticisme non freinable

Cortisol a 8h : 33µg/ml (VN 3 - 19)  
ACTH <1pg/ml ( 12- 45)  
CLU : non fait  
Freinage minute : cortisol non freiné à 22.7µg/ml  
Freinage faible : cortisol non freiné à 20µg/ml

**L'axe gonadotrope :** déficit gonadotrope

FSH : 0.06 Mui/l  
LH : 0.04 Mui/l  
Œstradiol : 83pg/ml

**Sécrétion des androgènes :**

Taux de testostérone : 4.8ng/ml élevé  
SDHEA > 27µmol/l (0.6 - 6.9) élevé  
17OHProgestérone, Δ4 androsténédione : non faits par manque de réactifs

**Secrétions des catécholamines :** normaux à 2 reprises

Metanéphrines plasmatiques : 26ng/l (VN < 73)  
Normétanéphrines plasmatiques : 84ng/ml (VN< 84)



# DISCUSSION

### IV – Discussion

Le corticosurréalome est une tumeur rare, avec une incidence de 1 à 2 nouveaux cas/million d'habitants/an, intéressant principalement les enfants avant l'âge de 5 ans et les adultes de la quarantaine. Il s'agit d'une tumeur gravissime, puisque son pronostic reste redoutable, dans la plupart des séries la survie à 5 ans ne dépasse pas 45 % [1-10].

Nous avons colligés en 6 mois, deux patientes âgées de 45 ans présentant un CC, rejoignant les données communiquées récemment par une équipe Algéroise disposant de la plus grande cohorte nationale [22]. En effet, en 10 ans les auteurs ont colligé 40 cas, ce qui correspond à une incidence moyenne de 4 cas par an. A noter que cette équipe draine des patients de tout le territoire national. L'âge moyen au diagnostic dans cette série était de 43 ans [22].

Les circonstances de découverte du corticosurréalome peuvent être soit :

- à l'occasion de signes d'hypersécrétion hormonale : syndrome de cushing clinique (par hypersécrétion de glucocorticoïdes), hypertension et hypokaliémie (hypersécrétion de minéralocorticoïdes), signes de virilisation chez la femme (en rapport avec une hypersécrétion d'androgènes).
- Il peut s'agir d'une surprise à l'examen d'une pièce anatomo-pathologie d'un adénome surrénalien paraissant bénin aux explorations biologiques et morphologiques.
- ou bien fortuitement : c'est le cas des incidentalomes surrénaliens, situation de plus en plus fréquente devant la généralisation de l'utilisation de l'imagerie médicale.
- Dans les cas que nous avons rapportés, le diagnostic de CC était porté lors de l'étude de la pièce de surrénalectomie pour un incidentalome, alors que pour le deuxième cas, le diagnostic était suspecté devant des signes cliniques et biologiques de sécrétion multiples, confirmé par l'étude anatomopathologique.



Le signe clinique qui doit faire craindre la malignité est la rapidité d'installation d'un syndrome de Cushing et/ou de signes de virilisation chez une femme ou de féminisation chez un homme [50]. Environ un tiers des tumeurs virilisantes représente des tumeurs malignes.

Par ailleurs, lorsque la tumeur est volumineuse associée à des douleurs lombaires, fièvre, anorexie et amaigrissement, ces signes cliniques orientent vers la malignité, ce qui représente 10 % des CC [51].

Environ 60 % des corticosurrénales sont sécrétants : cortisol (30 %), androgènes (20 %), oestrogènes (10 %), sécrétion mixte (35 %).

Les explorations biologiques sont généralement guidées par la clinique sauf pour le cas des incidentalomes surrenaliens où les dosages biologiques hormonaux sont systématiques.

Dans la série Algéroise, les CC étaient sécrétant dans 75% des cas et non sécrétant dans 25% des cas. L'hypersécrétion du cortisol seul était notée dans 33% des cas et celle des androgènes seuls dans 7% des cas. La sécrétion était mixte androgéno-cortisolique dans 37% des cas [67].

Toutefois, l'**absence de signe clinique évocateur de syndrome de Cushing** ne doit pas faire écarter ce diagnostic. En effet, des anomalies subtiles de la sécrétion du cortisol peuvent exister bien avant l'installation des signes cliniques. Le dépistage d'une hypersécrétion de cortisol peut se faire par un test de freination à la dexaméthasone minute complété par un freinage faible en cas d'anomalies.

Le **corticosurrénales malin** a comme caractéristique de sécréter très souvent des précurseurs du cortisol. L'élévation du taux plasmatique de **sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHA)** est aussi un argument majeur pour le caractère malin de ces tumeurs. Le cas de la deuxième patiente où les taux de SDHEA étaient très élevés.

Par ailleurs, les CC sont le plus souvent sporadiques. Ils sont rarement familiaux, associés à d'autres néoplasies endocriniennes tel que les NEM de type 1.

Le cas de la première patiente, N.F. qui présente un **corticosurrénales malin de découverte anatomo-pathologique avec un score de WEISS à 5/9**, et un marqueur prolifératif **Ki 67 à 8%** :

- Il s'agissait au départ d'un **incidentalome surrénalien** droit **non sécrétant** aux explorations hormonales, de 8 cm d'allure malin à la radiologie.
- Bilan d'extension en 2010 était négatif, tumeur classé : **stade 2 (T2 N0 M0)**
- La réévaluation actuelle ne retrouve pas de stigmates d'évolutivité clinique ou **biologique**, ni même radiologiques.
- Il s'agit probablement d'un **corticosurréalome rentrant dans le cadre d'une Néoplasie Endocrinienne Multiple type 1** devant le contexte de :
  - ✓ Selle turcique vide secondaire à une nécrose d'un **adénome hypophysaire**, compliquée d'une insuffisance antéhypophysaire avec un déficit thyroïdienne, gonadotrope et probablement somatotrope et lactotrope, l'axe corticotrope est respecté aux explorations de base.
  - ✓ Une **hyperparathyroïdie** normo-calcémique asymptomatique : exploration des causes secondaires en cours (dosage de la vitamine D) et scintigraphie parathyroïdienne
  - ✓ Contexte familial de chirurgie cérébrale, digestive et d'aménorrhée secondaire.
- Une étude génétique est en cours (analyse du gène MEN 1) dans le service de la génétique de CHU Benbadis – Constantine.
- Le pronostic est à priori favorable devant : le stade (2), l'exérèse complète de la tumeur, le Ki67 < 10%, le caractère non sécrétant, et l'évolution (absence de métastases après 4 ans).

Le cas de la deuxième patiente B.F est plus péjoratif, illustrant le tableau habituel du corticosurréalome de pronostic sombre. Il s'agit d'un corticosurréalome sécrétant des androgènes et des glucocorticoïdes responsable d'un tableau dominant de virilisation chez la patiente sans syndrome de Cushing clinique mais avec un syndrome de masse intrabdominale important en rapport avec le processus volumineux et extensif, classé stade IV : T4N1M1 selon ENSAT.

La prise en charge thérapeutique de cette patiente est d'autant plus compliquée que la reprise chirurgicale était refusée devant le volume de la masse ainsi que la non disponibilité dans nos structures sanitaires du Mitotane.

Les deux cas de CC présentés ici, illustrent parfaitement la présentation polymorphe des CC que ce soit sur le plan clinique ou biologique, des formes asymptomatiques sans sécrétion hormonale identifiable aux dosages de routine jusqu'aux formes les plus bruyantes sur le plan clinique avec une sécrétion panaché d'hormones surrénaliennes. De même, les CC peuvent être sporadiques, le cas de la 2<sup>ème</sup> patiente, ou bien familiaux rentrant dans le cadre de NEM de type 1 en particulier, le cas de la 1<sup>ère</sup> patiente, d'où la nécessité d'un complément par une enquête familiale et génétique.



# CONCLUSION

### **V – Conclusion**

Le corticosturréalome est une tumeur rare et gravissime, son potentiel malin est très élevé caractérisé par un profil sécrétoire variable majorant sa morbimortalité du fait des nombreux effets systémiques délétères des différentes sécrétions hormonales.

Les deux cas de CC discutés ici, illustrent parfaitement la présentation polymorphe des CC sur le plan clinique et biologique, allant des formes asymptomatiques sans sécrétion hormonale identifiable jusqu'aux formes les plus bruyantes avec une sécrétion panaché d'hormones surrénaliennes.

De même, les CC peuvent être sporadiques, ou bien familiaux rentrant dans le cadre de NEM de type 1 en particulier, d'où la nécessité d'un complément par une enquête familiale et génétique.

La prise en charge thérapeutique doit être multidisciplinaire, mais reste néanmoins délicate du fait du diagnostic souvent tardif au stade de métastase associé aux comorbidités en rapport avec les sécrétions hormonales de la tumeur.



# BIBLIOGRAPHIE

### **Bibliographies**

- 1- Tacon L, Prichard R, Soon et al. Current and Emerging Therapies for Advanced Adrenocortical Carcinoma. *The Oncologist*. 2011; 16: 36–4.
- 2- NIH. State-of-the-science statement on management of the clinically in apparent adrenal mass(“incidentaloma”).NIH Consens States ci Statements. 2002;19:1–25.
- 3- Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: Clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 2027–2037.
- 4- Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer*. 1993; 72: 3145–3155.
- 5- Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB et al. Adrenocortical carcinoma: Clinical and laboratory observations. *Cancer*. 2000; 88: 711–736.
- 6- Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG et al. Management of patients with adrenal cancer: Recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer*. 2005; 12:667–680.
- 7- Luton JP, Cerdas S, Billaud L et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med*. 1990; 322: 1195–1201.
- 8- Icard P, Louvel A, Chapuis Y. Survival rates and prognostic factors in adrenocortical carcinoma. *World J Surg*. 1992; 16:753–758.
- 9- Icard P, Goudet P, Charpenay C et al. Adrenocortical carcinomas: Surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg*. 2001; 25:891–897.
- 10- Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356:2372–2380.
- 11- Soon PS, McDonald KL, Robinson BG et al. Molecular markers and the pathogenesis of adrenocortical cancer. *The Oncologist* 2008; 13: 548–561.
- 12- Tobias Else. Association of Adrenocortical Carcinoma with Familial Cancer Susceptibility Syndromes. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 351(1): 66–70.
- 13- Ronald R. de Krijger et Thomas G. Papathoma. Adrenocortical neoplasia: evolving concepts in tumorigenesis with an emphasis on adrenal cortical carcinoma variants. *Virchows Arch*. 2012; 460:9–18.

- 14- 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: 2650–2655.
- 15- Leblond P. et al. Le corticosurréalome chez l'enfant : Prise en charge actuelle et perspectives. *Bulletin du Cancer.* 2011 ; 98 : 595-605.
- 16- Berruti A, Baudin E, Gelderblom H et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; 23 (Supplement 7): vii131–vii138.
- 17- Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(12):4551-64.
- 18- DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology.* Philadelphia: Lippincott-Raven ISBN. 2005; 0-7817-4865-8.
- 19- Tabarin A. Adrenal incidentalomas. *Presse Med.* 2014; 4: 393-400.
- 20- Bertagna X. Corticosurréalome et phéochromocytome, particularité de la prise en charge de tumeurs endocrines rares. *Le quotidien du Médecin* 2007 ; 8106.
- 21- Libé R, Bertherat J. Molecular genetics of adrenocortical tumours, From familial to sporadic diseases. *Eur J Endocrinol* 2005 ; 153: 477.
- 22- Ouaksel K.M, Kesri N, Semrouni M. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques du Corticosurréalome malin. 30ème Congrès National de la Société Algérienne d'Endocrinologie et Métabolisme. Le 12, 13 et 14 Juin 2014. Aurassi, Alger. Poster 24.
- 23- Raux – Demay MC. Corticosurrénales : Physiologie et exploration. *Encyclopédie Médico-chirurgicale – Pédiatrie.* 2010 ; 4-107-A 15
- 24- Oudet B, Rigabert J , Young J et al. Physiologie et exploration des sécrétions de cortisol et d'androgènes par la surrénale. *Encyclopédie Médico-chirurgicale – Endocrinologie – Nutrition.* 2010 ; 10-014-810.
- 25- Tissier F. Anatomie, embryologie et histologie des surrénales. *Encyclopédie Médico-chirurgicale – Endocrinologie – Nutrition.* 2007; 10-014-A10.
- 26- Tabarin A, Bardet S, Bertherat J et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. *Ann Endocrinol.* 2008; 69: 487-500.
- 27- Libé R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocr Relat Cancer.* 2007; 14: 13-28.
- 28- Vezzosi D, Bertherat j. Pathogenesis of benign adrenocortical tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24: 893-905.



- 29- Lacroix A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23: 245-259.
- 30- Vezzosi D, Vignaux O, Dupin N et al. Carney complex: Clinical and genetic update. *Ann Endocrinol.* 2010; 71: 486-493.
- 31- Assié G et al. Classification des tumeurs de la corticosurrénale : de la Clinique à la génomique. Journée Guéritee, Paris. 25-26 Novembre 2011; 43-52.
- 32- Reynies A, Assié G, Rickman D et al. Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1108-1115.
- 33- Giordano T J, Kuick , Else T et al. Molecular classification and prognostication of adrenocortical tumors by transcriptome profiling . *Clin Cancer Res* 2009; 15: 668-676.
- 34- Gaujoux S, Grabar, Fassnacht M et al. b-catenin activation is associated with specific clinical and pathologic characteristics and a poor outcome in adrenocortical carcinoma. *Clin Cancer Res* 2011 ; 17 : 328-336.
- 35- Lehmann T, Wrzesinski T. The molecular basis of adrenocortical cancer. *Cancer Genet.* 2012; 205:131-7
- 36- Fassnacht M, Libé R, Kroiss M et al. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7: 323–335.
- 37- Hu RM, Han ZG, Song HD, et al. Gene expression profiling in the human hypothalamus-pituitary-adrenal axis and full-length cDNA cloning. *Proc Natl Acad Sci.* 2000; 97: 9543–8.
- 38- Assié G, Auzan C, Gasc J., et al. Steroidogenesis in aldosterone-producing Adenoma revisited by transcriptome analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 6638–49.
- 39- Horvath A, Mathyakina L, Vong Q, et al. Serial analysis of gene expression in adrenocortical hyperplasia caused by a germline PRKAR1A mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 91: 584–96.
- 40- Stratakis CA, Boikos SA. Genetics of adrenal tumors associated with Cushing's syndrome: A new classification for bilateral adrenocortical hyperplasias. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 3: 748–57.
- 41- Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV et Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine over activity. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64; 270–283.

- 42-** Varley JM, McGown G, Thorncroft M et al. Are there low-penetrance TP53 alleles? Evidence from childhood adrenocortical tumors *American Journal of Human Genetics* 1999; 65; 995–1006.
- 43-** Gicquel C, Gaston V et al. Structural and functional abnormalities at 11p15 are associated with the malignant phenotype in sporadic adrenocortical tumors: Study on a series of 82 tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2559–65.
- 44-** Tissier F, Cavard C, Groussin L et al. Mutations of beta-catenin in adrenocortical tumors: Activation of the Wnt signaling pathway is a frequent event in both benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer Res* 2005; 65: 7622–7.
- 45-** De Chiara TM, Robertson EJ et al. Parental imprinting of the mouse insulin-like growth factor II gene *Cell* 1991;64: 849–85.
- 46-** Tissier F, Louvel A, Grabar S, Hagnere AM et al. cyclin E correlate with malignancy and adverse prognosis in adrenocortical tumors. *Eu J endocrinol* 2004 ;150 :809-17 .
- 47-** Sidhu S et al. Comparative genomic hybridization analysis of adrenocortical tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002; 87: 3467–3474.
- 48-** Bruno R. Contrôle hormonal de la stéroïdogénèse et tumorigénèse cortico-surrénalienne : Thèse Présentée à l'Université Blaise Pascal Pour l'obtention du grade de docteur d'université 2005 ; 1629 : 47-51.
- 49-** Tissier F. Classification of adrenal cortical tumors: what limits for the pathological approach? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010; 24: 877-85.
- 50-** Oddeze C, Castinetti F. Pathologies corticosurrénales et exploration des glucocorticoïdes. *Feuillets de Biologie*. 2013; 314 : 35-36.
- 51-** Brunt LM, Moley JF. Adrenal incidentaloma. *World J Surg* 2001;25:905-13.-
- 52-** Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190:1163-8.
- 53-** Tessonier L., Sebag F., Palazzo FF., Colavolpe C., De Micco C., Mancini J et al. Does 18F-FDG PET/CT add diagnostic accuracy in incidentally identified non-secreting adrenal tumours ? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 2018-25.
- 54-** Groussin L, Bonardel G, Silvera 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 ; 94:17-13-22.

- 55-** Ansquer C, Scigliano S, Mirallie E, Taieb D, Brunaud L, Sebag F, et al. 18 F-FDG PET/CT in the characterization and surgical decision concerning adrenal masses : prospective multicentre evaluation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37:1669-78.
- 56-** Zettinig G, Mitterhauser M, Wadsak W, Becherer A, Pirich C, Vierhapper H., et al. Positron emission tomography imaging of adrenal masses: fluoro deoxyglucose and the 11 betahydroxylase tracer (11) C-metomidate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:1224-30.
- 57-** Nicol AM.. Lesion of the adrenal cortex. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1263-71.
- 58-** Tanaka K, Kumano et al. Oncocytic adrenocortical carcinoma. *Urology* 2004; 64: 376.
- 59-** Stum N et al. Runway adrenal cortical sarcomatoid carcinoma: case report and review of literature. *Virchow Arch* 2008; 452:215-9.
- 60-** Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and no metastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 1984; 8:163-9.
- 61-** Wachenfeld C, Beuschlein F, Zwermann O, Mora P, Fassnacht M, Allolio B, et al. Discerning malignancy in adrenocortical tumors: are molecular markers useful ? *Eur J Endocrinal* 2001; 145: 335-41.
- 62-** Fassnacht M et al. limited prognostic value of the International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for Revised TNM classification. *Cancer*. 2009; 115 :243-50.
- 63-** Lee J et al. Open and Laparoscopic adrenalectomy: analysis of the National Surgical Quality Improvement program. *Am Coll Surg*. 2008; 206: 953-9.
- 64-** Bellantone R et al. Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National registring for Adrenal Cortical Carcinoma. *Sugery* 1997; 122: 1212- 8.
- 65-** Harrison B, Baudin E et Fassmach M. Le corticosurréalome : mise au point sur les traitements en 2009. 5èmes journées d'endocrinologie-clinique paris. 2010 ; 71 : 30-37.
- 66-** [http://www.ibl-international.com/media/catalog/product/R/E/RE52611\\_IFU\\_fr\\_Cortisol\\_ELISA\\_V2009\\_09\\_sym.pdf](http://www.ibl-international.com/media/catalog/product/R/E/RE52611_IFU_fr_Cortisol_ELISA_V2009_09_sym.pdf)
- 67-** Adimi A, Kesri N, L. Tahri, Semrouni M. Profil sécrétoire des Corticosurréalomes malins. 30ème Congrès National de la Société Algérienne d'Endocrinologie et Métabolisme. Le 12, 13 et 14 Juin 2014. Aurassi, Alger. Poster 26.



## ملخص

سرطان القشرة الكظرية هو عبارة عن ورم خبيث يتطور على مستوى القشرة الداخلية للغدة الكظرية، يعتبر ورما نادرا جدا بنسبة حالة واحدة في السنة / مليون نسمة، ونسبة انتشاره تصل إلى 4 إلى 12 حالة / مليون نسمة. أورام القشرة الكظرية تعتبر خطيرة ومؤذية جدا، بحيث أن 80 % من الأشخاص الذين يعانون منها يتعرضون إلى انتشار كلي له حتى بعد الاستئصال الجراحي وذلك من 6 إلى 12 شهر بعد العملية. كما أن تشخيص المرض يبقى دائما غير واضح، لأن مرحلة اكتشافه تعتمد على مدة البقاء على قيد الحياة والتي لا تتجاوز عامة 5 سنوات وذلك في 40 % من الحالات. الدراسات التي أجريت توضح وجود أشكال متعددة لهاته الأورام، سواء على المستوى السريري أو البيولوجي بدءا من الأشكال التي تظهر دون إفرازات هرمونية واضحة، وصولا إلى الحالات المعروفة التي تكون مصحبة لإفرازات هرمونية. هذه الأورام في أغلب الأحيان تكون مكتسبة وفي حالات نادرة تكون وراثية، هذه الأخيرة تدخل ضمن نطاق النوع الأول لمتعدد أورام الغدد الصماء والتي تحتاج إلى بحث متواصل وإلى دراسة الحالات المرضية السابقة الموجودة في العائلة. العلاج يبقى في كثير من الأحيان صعب بسبب التشخيص المتأخر لهذا المرض والذي يكون بعد الانتشار الكلي للورم المصاحب للإفرازات الهرمونية المختلفة.

**الكلمات الرئيسية : سرطان القشرة الكظرية – الغدة الكظرية – هرمونات الغدة الكظرية**

## SUMMARY

Adrenal Carcinoma has an estimated incidence of 1–2 new cases per million people per year and a prevalence of 4 – 12 cases per million people.

They are serious tumors, extremely aggressive. 80% of patients develop metastases. Similarly, those having shapes apparently localized with a macroscopically complete surgical resection, develop metastases within 6 to 12 months after surgery. The prognosis is poor, it depends on the stage and the overall 5-year survival rate does not exceed 40%.

The observations discussed the polymorphic presentation of these tumors clinically and biologically, ranging from asymptomatic forms without hormonal secretion to the forms with multiple secretions of adrenal hormones.

The majority of ACCs are sporadic; however, sometimes these malignancies form part of hereditary syndromes such as multiple endocrine neoplasia (MEN) 1. A family genetic study is needed in this cases.

The therapeutic management should be multidisciplinary, but remains difficult because of the often late stage of metastasis at diagnosis. Moreover, a significant number of patients die of hormone-related complications.

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de :  
Master en Biologie Animale

Thème : **Profil sécrétoire des Corticosurrénales suivie en CHU Ben  
Badis Constantine**

Présenté par : **Remane Kelthoum et Zebiri Souad**

### RÉSUMÉ

Les cortico-surrénales, tumeurs malignes épithéliales se développant au niveau de la zone corticale de la surrénale, sont très rares avec une incidence de 1 à 2 cas / an / million d'habitants et une prévalence de 4 à 12 cas par millions d'habitants.

Ce sont des tumeurs graves, extrêmement agressives. 80% des patients développent des métastases. De même, ceux ayant des formes apparemment localisées avec une résection chirurgicale macroscopiquement complète, développent des métastases dans les 6 à 12 mois post opératoires. Le pronostic est sombre, il dépend du stade et globalement la survie à 5 ans ne dépasse pas les 40%.

Les observations discutées illustrent parfaitement la présentation polymorphe de ces tumeurs sur le plan clinique et biologique, allant des formes asymptomatiques sans sécrétion hormonale identifiable jusqu'aux formes les plus bruyantes avec une sécrétion panaché d'hormones surrénaliennes.

De même, ces tumeurs peuvent être sporadiques, ou bien familiales rentrant dans le cadre de Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 en particulier, d'où la nécessité d'un complément par une enquête familiale et génétique.

La prise en charge thérapeutique doit être multidisciplinaire, mais reste néanmoins délicate du fait du diagnostic souvent tardif au stade de métastase associé aux comorbidités en rapport avec les sécrétions hormonales de la tumeur.

Encadré par : Pr K. Benmohammed

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR**  
**ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



**Université Constantine 1**  
**Faculté des Science de la Nature et de la Vie**  
**Département de Biologie Animale**



**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**  
**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Filière : Biologie Animale**  
**Spécialité : Génétique Moléculaire**

Intitulé :

---

# **Profil Sécrétoire Des Corticosurrénales**

## **Suivis au CHU Dr Benbadis de Constantine**

---

Présenté par:  
**Remane kelthoum**  
**Zebiri Souad**

Soutenu le: **25 Juin 2014**

### **Jury d'évaluation :**

**Présidente du jury :** SATT A D.

Professeur Université Constantine 1

**Encadreur:** BENMOHAMMED K

MCA Université Constantine 3

**Examineur :** BENLERECHE M.

MAA Université Constantine 1

**Année universitaire**  
**2013/2014**



# ***Remerciements***

*Le fruit de ce travail est le résultat d'une coopération et d'un effort d'équipe dont les membres se dévouent les uns aux autres animés par une passion commune ; l'amour de la science et la passion de transmettre le savoir. Nous voulons remercier tous les membres de cette merveilleuse équipe sans exception.*

- *Professeur **SATTA D** : Pour ses encouragements durant tout notre parcours de Master, qui ne cesse de nous transmettre le savoir pour apprendre plus, pour améliorer notre connaissance et acquérir de nouvelles compétences.*
- *Au Professeur **Benmohammed** : merci d'avoir accepté d'encadrer ce mémoire mais en fait c'est aussi le coté moral et psychique, merci pour les longues heures que vous avez consacré pour la réalisation et la finalisation de ce modeste travail.*
- *À Mlle **Benlatrech** : qui nous a fait aimer la biologie la personne à laquelle on a recourt à elle en temps de détresse merci de nous avoir honoré d'être dans notre Jury d'évaluation.*
- *Professeur **Ben Mebarak** : Merci d'avoir accepté de nous ouvrir les portes des structures dont vous avez la responsabilité, vous avez tout mis à notre disposition pour nous permettre de travailler dans les meilleures conditions au niveau du laboratoire de Biochimie (CHU Constantine).*
- *Professeur **Beddar** : Merci de nous avoir prêtée gracieusement les images de pièces anatomo-pathologiques des patientes examinées.*
- *Monsieur **Rezgoun** : On vous remercie vivement pour tous vos conseils, directives et savoir transmis à tous vos étudiants. Mille mercis pour la participation active, morale et pratique.*

*... ainsi que toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

## **DEDICACE**

Je dédie ce travail humble à :

- Ma très chère et douce mère **Fatima**,
- Mon très cher père **Mokhtar** ;

Qui me donnent ses vies pour ma vie : je m'adresse au Dieu les vœux les plus ardents pour la conservation de leur santé et de leur vie.

- Pour mes très chers frères : **Tarek , Tahar, Mohammed et Zakaria.**
- Pour mes très chères sœurs : **Samia, Assia et Rokia** ;

Je vous remercie pour votre présence et vos encouragements le long de mon travail.

- Pour les princes et les princesses de notre famille : **Chaïma, Salah Eddine, Haroune, Zaïneb, Meriem, Asma et Iyed.**
- Pour toute la famille **Remane et Derouiche....**
- Pour mes très chères amies : **Khaoula, Romaïssa, Amina, Imene, Asma, Meriem, Souad B, Narimen, Rawia, Amel, Wahiba, Safia, Rafika, Nour elhouda, et Chahinez.**
- Pour tous mes amis de la génétique moléculaire en nomme de ma binôme : **Zebiri Souad.**

**KELTHOUM**

## **DEDICACE**

Je dédie ce travail :

A mes parents **LAKHDER** et **MARIA** : vous avez tout sacrifié pour vos enfants n'épargnant ni santé ni efforts. Vous m'avez donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Je suis redevable d'une éducation dont je suis fier.

A mes chers sœurs : **WIDED**, **RADIA** et mon frère **MOURAD**  
J'adresse mes plus sincères remerciements à la famille Bou cenna : oncle saàdoun tante **YASMINA** , et **ABIR**, **KHAWLA**, **BORHANE**  
**EDDINE** : je vous remercie pour votre soutien qui a été essentiel tout au long de mes études, merci pour votre patience et votre amour et votre encouragement.

Je remercie très spécialement **BOUCENNA AMIRA** qui a toujours été là  
pour moi.

Merci pour, ton soutien inconditionnel et vos encouragements et  
votre amitié.

A mon cher fiancé **ABD ELLAH** : merci du fond du cœur pour ton  
soutien moral, vos encouragements et votre présence.

A tous mes amis de la génétique moléculaire et surtout : **REMANE**  
**KELTHOUM**.

A tous ces intervenants , je présente mes remerciements, mon respect et  
ma gratitude.

*OSOUA*

## Liste des Abréviations

AC: Adénylate Cyclase

ACE: Antigène carcino-embryonnaire

ACTH: Adreno Cortico Trophic Hormone

ADNc: Acide Désoxyribo Nucléique complémentaire

AIMAH: ACTH-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia

AIMAH: Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia

AKAPs : A-Kinase Anchoring Proteins

ALAT : Alanine-Aminotransférase

AMPC: Adénosine MonoPhosphate cyclique

Anticorps anti TG : Anticorps anti Thyroglobuline

Anticorps anti TPO: Anticorps anti thyroperoxydase

APC: Adenomatous Polyposis Coli

ARNm: Acide RiboNucléique messenger

ASAT: Aspartate-Aminotransférase

AVP: Arginine Vaso Pressine

CA 125 : Carbohydrate Antigène 125

CA 15-3: Carbohydrate Antigène 15-3

CC/ CCS: corticosurréalome / corticosurréalomes

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

Cdk: Cyclin dependent kinase

CRH: Corticotropin Releasing Hormone

CYP 21A2 : P450 c 21 : Cytochrome P450c21 enzyme-clé de la biosyn-synthèse du cortisol

CYP11A2 ou P450 scc : Cytochrome P450 cholesterol Side Chain Clivage

CYP11B2 ou P450c11AS : Cytochrome P450 Aldostérone Synthétase

CYP17 ou P450c17 : Cytochrome P450 17 a-hydroxylase/ 17, 20 lyase

DHEA : Dehydro Epi Androsterone

DHEAS: Dehydro Epi Androsterone Sulphate

DOC: Desoxy Corticostérone

ENSAT : European Network for the Study of Adrenal Tumor

FNS: Numération Formule Sanguine

FSH: Follicle Stimulating Hormone

FT3: Free Tri-iodothyronine 3

FT4: Free Tetra iodothyronine 4

Gamma GT (GGT): Gamma Glutamyl Transférases

GB: Globule Blanc

GR: Globule Rouge

Hb: Hémoglobine

HDLc: High Density Lipoprotein-Cholesterol

HGPO : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale

HMG-CoA : l'hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA

HTA: Hypertension Artérielle

IGF2: Insulin-like Growth Factor-2

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

LDL: Low Density Lipoprotein

LH : Luteinizing Hormone

LMNH: Lymphomes Malins Non Hodgkiniens

MC2: Mélanocortine 2

MIBG: Méta-Iodo-Benzylguanidine

NEM 1 : Néoplasies Endocriniennes Multiple de type 1 ou syndrome de Wermer

p53 : Phosphoprotéine 53

PAL : Phosphatases Alcalines

PCR: Polymerase Chain Reaction

PPNAD : Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease

PRKAR: Polykystose Rénale Autosomique Récessive

PTH: Para Thyroid Hormone

spT1: spin-écho pondérée T1

StAR : Steroidogenic Acute Regulatory protein

TCS: Topical corticosteroids

TDM: Tomo Densito Métrie

TEP: Tomographie par Emission de Positrons

TGO: Glutamooxaloacétate Transférase

TGP: Glutamate Pyruvate Transaminase

TP: Temps de prothrombine

TSH: Thyroid Stimulating Hormone

UH: Unité Hounsfield

VGM: Volume Globulaire Moyen

## Table des matières

<b>I- Introduction.....</b>	<b>Page 01</b>
<b>II- Contexte scientifique et problématique.....</b>	<b>Page 03</b>
<b>II – 1 Généralités – Définition .....</b>	<b>Page 03</b>
<b>II – 2 Épidémiologie .....</b>	<b>Page 03</b>
<b>II – 3 Rappel Anatomo-physiologique de la glande surrénale.....</b>	<b>Page 06</b>
II – 3 – 1 Anatomie et histologie des surrénales.....	Page 06
II – 3 – 2 Physiologie de la sécrétion des stéroïdes surrénaliens.....	Page 07
<b>II - 4 - Classification des tumeurs corticosurrénales .....</b>	<b>Page 10</b>
II - 4 – 1 -Classification clinique.....	Page 10
II - 4 – 2 Classification TNM.....	Page 11
II - 4 – 3 Classification moléculaire.....	Page 13
II - 4 - 4 Perspectives de la classification moléculaire.....	Page 14
<b>II - 5 - Aspects génétiques des corticosurréalomes.....</b>	<b>Page 15</b>
II - 5-1 Les formes sporadiques .....	Page 15
II - 5 - 2 Les formes familiales des Corticosurréalomes.....	Page 17
<b>II – 6 - Diagnostic positif du corticosuréalome.....</b>	<b>Page 21</b>
II – 6 – 1 - Diagnostic clinique.....	Page 21
II – 6 – 2 Diagnostic biologique.....	Page 22
II – 6 – 3 - Diagnostic morphologique.....	Page 27

II – 6 – 4 Diagnostic anatomo-pathologique.....	Page 28
<b>II – 7 - Prise en charge thérapeutique des corticosurrénales.....</b>	<b>Page 30</b>
II – 7 – 1 La chirurgie.....	Page 30
II – 7 - 2 La radiothérapie palliative.....	Page 31
II – 7 - 3 Le traitement Médical à base de Mitotane.....	Page 31
II – 7 – 4 Le traitement médical à base de chimiothérapie cytotoxique ..	Page 32
II – 7 - 5 Les thérapies futures .....	Page 32
<b>III – Méthodes.....</b>	<b>Page 33</b>
III – 1- Première Observation.....	Page 33
III – 2 – Deuxième observation.....	Page 38
<b>IV- Discussion.....</b>	<b>Page 41</b>
<b>V- Conclusion.....</b>	<b>Page 45</b>

## **Références bibliographiques**

## **Résumé**



## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Classification TNM 2009 du carcinome corticosurrénalien.....	Page 12
<b>Tableau 2</b> : Classification du carcinome corticosurrénalien selon MacFarlane Sullivan.....	Page 12
<b>Tableau 3</b> : Bilan hormonal en cas de suspicion de carcinomes corticosurréaliens (CC).....	Page 23
<b>Tableau 4</b> : Aspect à l'imagerie et nature de la tumeur.....	Page 28
<b>Tableau 5</b> : Résultats du bilan biologique chez la première patiente.....	Page 38

## Listes des figures

- Figure 1:** Schéma général de synthèse des hormones stéroïdes surrénaliennes.....Page 7
- Figure 2 :** Régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.....Page 9
- Figure 3 :** Classification moléculaire des tumeurs unilatérales de la corticosurrénale....Page13
- Figure 4 :** altérations du locus11p15 et la surexpression de l'IGF-II en CCS.....Page 16
- Figure 5:** Aspect macroscopique et histologique d'un carcinome corticosurrénalien.....Page 29
- Figure 6:** Courbe Etalon Typique..... Page 33
- Figure 7:** Index de prolifération cellulaire Ki 67 de 8% .....Page36
- Figure 8 :** Aspect microscopique du corticosurréalome..... Page 37
- Figure 9 :** Immunohistochimie avec Positivité intense et diffuse à la synaptophysine... Page 37



# INTRODUCTION

## **I-Introduction :**

Les cortico-surréalomes (CC), sont des tumeurs malignes épithéliales se développant au niveau de la zone corticale de la surrénale, sont très rares avec une incidence de 1 à 2 cas / an / million d'habitants et une prévalence de 4 à 12 cas par millions d'habitants, contrairement aux tumeurs bénignes de la surrénale qui représentent 3% de la population générale de plus de 50ans [1,10].

Les CC ont une distribution bimodale de l'âge, avec un pic de fréquence pendant l'enfance représentant 6 % des tumeurs surréaliennes de l'enfant, et un autre pic entre 40 et 50 ans, avec une prédominance féminine [1,3].

Ce sont des tumeurs graves, extrêmement agressives. 80% des patients développent des métastases. De même, ceux ayant des formes apparemment localisées avec une résection chirurgicale macroscopiquement complète, développent des métastases dans les 6 à 12 mois post opératoires. Le pronostic est sombre, il dépend du stade et globalement la survie à 5 ans ne dépasse pas les 40% [1, 7, 9, 10].

La majorité des CC sont sporadiques d'étiologie indéterminée. Toutefois, une prédisposition familiale peut être rencontrée. L'incidence des CC augmente donc chez les patients atteints de syndromes de prédispositions à des tumeurs tels que le syndrome de Beckwith-Wiedemann et le syndrome de Li-Fraumeni mais également dans les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 et le complexe de Carney [11-13].

La cytogénétique d'abord et la biologie moléculaire ensuite ont joué un rôle majeur dans le démembrement de groupes de pathologies très hétérogènes en entités discrètes bien définies en termes de génétique mais aussi de physiopathologie pour les cancers de corticosurrénales. Elles peuvent se présenter sous des formes très variables selon leur taille, leur nature sécrétoire, leur potentiel évolutif malin ou non et leur siège uni- ou bilatéral.

L'avènement de la biologie moléculaire a permis des avancées dans la compréhension des mécanismes de tumorigenèse. On peut citer comme applications cliniques:

- les marqueurs moléculaires diagnostiques et pronostiques, comme la perte d'hétérozygotie en 17p13 (locus de p53) ou la surexpression de l'IGF2.
- Le diagnostic génétique permettant le dépistage et le traitement précoce d'apparentés atteints, ou le dépistage d'affections potentiellement graves associées dans le cadre de syndromes tel que le complexe de Carney. [11-13]


Le diagnostic des CC est posé devant des signes cliniques d'hypersécrétion hormonale retrouvés dans 60% des cas: un syndrome de Cushing (due à un excès de glucocorticoïdes) le plus souvent, syndrome de virilisation chez la femme (sécrétion d'androgènes) et de féminisation chez l'homme (sécrétion d'estrogènes), exceptionnellement un syndrome de Conn (sécrétion d'aldostérone) [5, 14-16].

La mise en évidence sur le plan biologique de ces sécrétions hormonales en particulier les précurseurs hormonaux fait suspecter fortement le diagnostic de CC. Cette présomption clinique et biologique est réconfortée par des explorations morphologiques, alors que le diagnostic de certitude est posé lors de l'exérèse chirurgicale de la masse surrénalienne et son étude anatomopathologique.

Le diagnostic des CC est souvent tardif et la question de son traitement se pose : il n'existe pas de protocole validé à l'heure actuelle pour le traitement de ce cancer.

L'objectif principal de notre étude est de :

- D'analyser le profil sécrétoire des cas de corticosurréalomes examinés du 1<sup>er</sup> Janvier au 1 Juin 2014 en Consultation d'endocrinologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Dr Benbadis de Constantine
- Mais également, faire une revue de la littérature sur le sujet en axant notre synthèse sur l'aspect génétique et biologique des corticosurréalomes.



CONTEXTE  
SCIENTIFIQUE  
ET  
PROBLEMATIQUE

### II- Contexte scientifique et problématique

#### II – 1 Généralités – Définition

Le corticosurréalome est une tumeur endocrine rare, agressive et de mauvais pronostic, qui se développant à partir de la corticosurrénale. Il peut atteindre tous les âges de la vie, cependant une plus grande fréquence est notée chez l'enfant avant cinq ans et l'adulte vers la quarantaine de la vie [17,18].

Le plus fréquemment, le diagnostic est posé devant des signes cliniques et biologiques d'hypersécrétion hormonale dont la symptomatologie est variable, dépendant de la voie de synthèse hormonale développée par le tissu endocrinien tumoral : un syndrome de Cushing en cas d'hypersécrétion de cortisol, un tableau d'hypertension artérielle (HTA) en cas d'hypersécrétion de minéral corticoïdes, et chez la femme, un hirsutisme et une virilisation accompagnant une hypersécrétion d'androgènes. D'autres tableaux sont parfois moins prononcés, rendant le diagnostic difficile d'où le retard considérable de prise en charge thérapeutique [19, 20].

La biologie moléculaire a permis des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes de tumorigenèse. On peut citer les rôles de p53 et de l'IGF2 dans les corticosurréalomes, ouvrant l'espoir de thérapie ciblée afin d'améliorer le pronostic de cette maladie souvent sombre [11-13, 21].

#### II – 2 Épidémiologie :

Le corticosurréalome est une tumeur rare, son incidence est d'environ 1 à 2 nouveaux cas par million d'habitants par an et sa prévalence est estimée entre 4 et 12 par million d'habitants.

Il s'agit d'une tumeur gravissime, puisque son pronostic est redoutable, dans la plupart des séries, la survie à 5 ans ne dépasse pas 35-40 % [1-10].

Cette tumeur est plus rare chez l'adulte que l'enfant. Elle représente 0,02% des tumeurs malignes chez l'adulte et 0,2% des tumeurs malignes pédiatriques [15]. Elle est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, avec un ratio de 1,5 chez les filles [16].

## II-Contexte Scientifique et Problématique

---

Les CC peuvent survenir à n'importe quel âge. Toutefois, leur fréquence présente une distribution bimodale en fonction de l'âge, avec deux pics de fréquences : l'enfant avant l'âge de 5 ans et les adultes entre 30 et 40 ans [8].

La majorité des corticosurrénales sont sporadiques. Cependant, dans certains cas, ces tumeurs malignes font partie des syndromes héréditaires telles que : le Syndrome de Li-Fraumeni, le syndrome de Beckwith-Wiedeman, les néoplasies endocriniennes multiples de type 1, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la polypose colique familiale, la mutation  $\beta$  caténine. Les mutations de la lignée germinale de p53 sans Li -Fraumeni sont fréquents chez les enfants du sud du Brésil [12].

Par ailleurs, la fréquence des cas sporadiques de corticosurrénales est considérablement plus élevée dans la population de patients atteints d'incidentalome surrénalien (2% dans la série la plus conservatrice) [2].

En Algérie, aucune étude épidémiologique multicentrique sur cette tumeur n'a été réalisée. Une quarantaine de cas colligés sur une vingtaine d'années ont été présentés lors de journées nationales d'Endocrinologie sans qu'un registre national ne soit mis en place pour recenser ces cas [22].

### II – 3 Rappel Anatomo-physiologique de la glande surrénale

#### II – 3 – 1 Anatomie et histologie des surrénales: [23, 24, 25]

Les glandes surrénales coiffent le pôle supérieur des reins; l'une à droite, l'autre à gauche. Elles sont situées très profondément dans l'abdomen, derrière le péritoine, proche de la paroi lombaire, de chaque côté de la colonne vertébrale. Elles sont en forme de virgule et de petites dimensions : 4,5 cm de long, 3 cm de large et 1 cm d'épaisseur et pèsent 4g chacune.

Les surrénales sont très richement vascularisées par des branches des artères phréniques, des artères rénales et de l'aorte. Le drainage veineux se fait par les veines surrénales. La veine surrénale gauche rejoint la veine rénale et la droite la veine cave inférieure. Les drainages lymphatiques sont nombreux et variés, drainant la surrénale vers les ganglions aortiques, hépatiques à droite et intra thoraciques des deux côtés. Ceci est très important dans



## II-Contexte Scientifique et Problématique

---

l'envahissement des cancers surréniaux. L'innervation est assurée par le système nerveux autonome sympathique et parasympathique.

Les surrénales sont composées de deux parties d'origine embryologiques complètement différentes: les corticosurrénales ainsi dénommées par ce qu'elles forment la partie externe ou cortex d'origine mésodermique, et les médullosurrénales qui forment la partie centrale ou médullaire d'origine neurectodermique.

La corticosurrénale est constituée de 3 zones qui sont de l'extérieur vers l'intérieur :

- La zone glomérulée: qui sécrète les minéral-corticoïdes dont le chef de file est l'aldostérone. C'est une fine couche sous capsulaire, les cellules s'organisent en petits amas ou cordons, leur noyau est hyper chromatique, le cytoplasme est peu abondant est riche en réticulum endoplasmique.
- La zone fasciculée : qui sécrète les glucocorticoïdes, essentiellement le cortisol. C'est la couche la plus importante, elle représente près de 2/3 des corticosurrénales. Les cellules se disposent en cordon, elles sont de grande taille, leur noyau est moins chromatique. Le cytoplasme est abondant riche en vacuoles lipidiques.
- La zone réticulée : qui sécrète les androgènes est la plus interne. Ses cellules sont petites organisées en cordons, elles sont plus petites que les précédentes.

Leur cytoplasme est éosinophile et contient de rares gouttelettes lipidiques, leur noyau est souvent dense.

### II – 3 – 2 Physiologie de la sécrétion des stéroïdes surrénaliens:

**Les glucocorticoïdes** ont des effets métaboliques, vasculaires et immunomodulateurs absolument cruciaux pour la survie de l'individu. Ils constituent l'un des principaux mécanismes d'adaptation au stress. Leur synthèse doit permettre à la fois une réaction rapide et suffisante, appropriée aux situations de danger mais aussi un contrôle fin de la quantité produite au quotidien afin d'éviter les effets délétères d'une exposition des tissus à un excès de cortisol.

**Les minéralocorticoïdes** permettent principalement la préservation de l'équilibre hydro-électrolytique par la réabsorption du sodium au niveau des tubes rénaux distaux. De ce fait, ils sont impliqués dans la régulation de la pression artérielle.

## II-Contexte Scientifique et Problématique

---

**Les androgènes surrénaliens** : l'activité androgénique des dérivés cortico-surrénaliens est faible. Ils contribuent au développement de la pilosité pubertaire. Ils subissent une transformation extrasurrénalienne en testostérone. Par ce biais, leur production excessive est susceptible d'induire une virilisation et accélérer la maturation osseuse.

### **Biosynthèse des stéroïdes dans la surrénale :**

Toutes les hormones synthétisées par le cortex surrénaliens sont synthétisées à partir du cholestérol. Le cholestérol provient principalement des lipoprotéines de faible densité (*low density lipoprotein* [LDL]). Il peut aussi être produit de novo par la cellule à partir de l'acétyl-CoA. L'étape limitante de cette synthèse est catalysée par l'hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) réductase. L'expression des récepteurs membranaires des LDL tout comme l'activité HMG-CoA réductase dépend de la concentration de cholestérol intracellulaire.

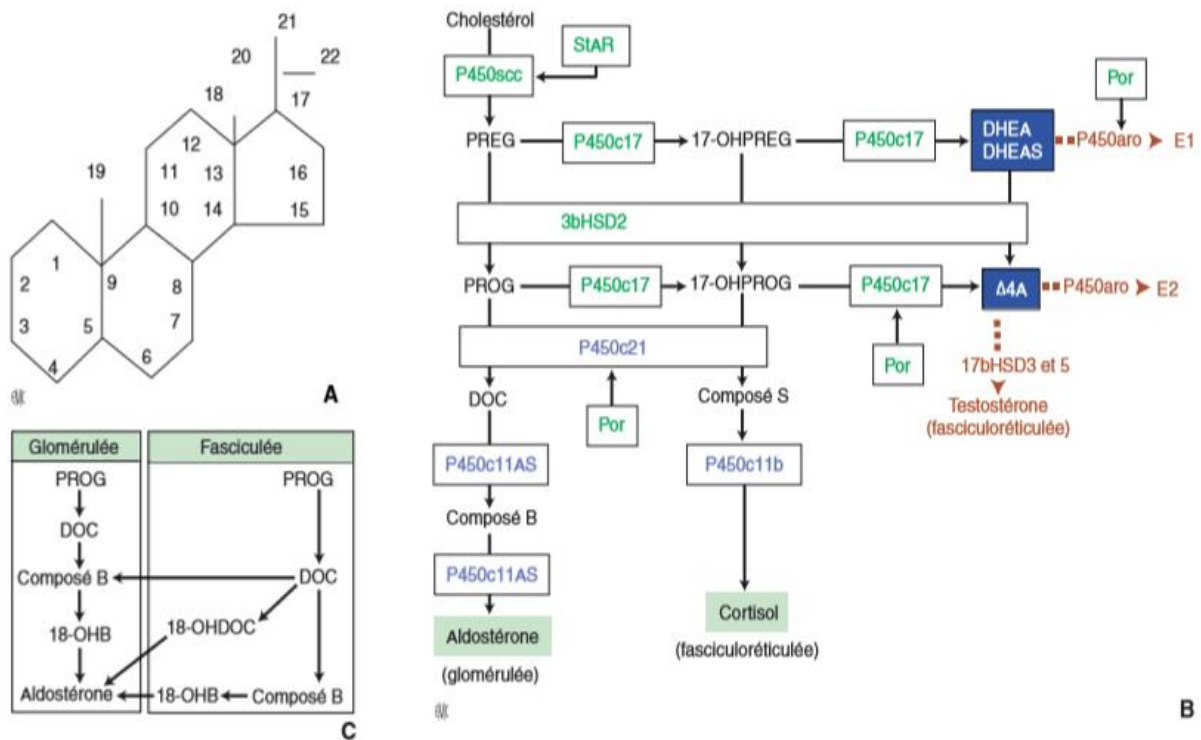
La première étape limitante de cette synthèse est le transport du cholestérol de la membrane externe à la membrane interne de la mitochondrie. Ce transfert s'opère grâce à la protéine *steroidogenic acute regulatory protein* (StAR), induite par l'augmentation de la concentration d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) intracellulaire qui suit la fixation de l'*adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) sur le récepteur mélanocortine 2 (MC2). Au niveau de la membrane interne, le cholestérol est converti en prégnénolone par clivage de sa chaîne latérale sous l'effet d'un complexe enzymatique mitochondrial, la 20-22 desmolase également appelée cytochrome P450<sub>scc</sub> (*side chain clivage*). Dans le cytoplasme, la prégnénolone est transformée en progestérone par l'isoenzyme II de la 3 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 $\beta$ -HSD). Celle-ci est ensuite hydroxylée en 17-hydroxy (OH) -progestérone par la 17 $\alpha$ -hydroxylase ou P450c17, codée par le gène *CYP17* (chromosome 10) .

La 17 $\alpha$  hydroxylase transforme également la prégnénolone en 17-OH-prégnénolone. Cette étape de 17-hydroxylation est indispensable à la synthèse du cortisol. L'enzyme correspondante n'est pas exprimée dans la zone glomérulée. L'enzyme P450c17 possède également une activité 17,20-lyase, qui aboutit à la production des androgènes surrénaliens DHEA (à partir de la 17-OH-prégnénolone) et  $\Delta$ 4-androstènedione (à partir de la 17-OH-progestérone). La 21-hydroxylation de la progestérone (dans la zone glomérulée) et de la 17-OH-progestérone (dans la zone fasciculée) permet la production de 11-DOC et de 11-désoxycortisol (composé S) respectivement. Ces étapes sont catalysées par l'enzyme P450c21 (ou 21 $\beta$ -hydroxylase), codée par le gène *CYP21A2*. La transformation du 11-désoxycortisol

## II-Contexte Scientifique et Problématique

en cortisol est catalysée dans la zone fasciculée par la 11 $\beta$ -hydroxylase, codée par le gène CYP11B1.

Dans la zone glomérulée, la 11 $\beta$ -hydroxylase peut convertir la 11-DOC en corticostérone. L'enzyme aldostérone synthase, exclusivement retrouvée dans la zone glomérulée et codée par le gène *CYP11B2*, peut aussi catalyser cette réaction. De plus, elle est nécessaire pour la conversion de la corticostérone en aldostérone par l'intermédiaire de la 18-hydroxycorticostérone. La synthèse de chaque type de stéroïdes est limitée à une zone particulière du cortex surrénalien. La zone glomérulée ne peut produire de cortisol, parce qu'elle n'exprime pas CYP17. À l'inverse, l'aldostérone est spécifique de la zone glomérulée en raison de l'expression restreinte de CYP11B2. La zone réticulée est la seule à exprimer le cytochrome b5, cofacteur de la P450c17, indispensable à son activité 17,20-lyase et donc à la production d'androgènes. La DHEA y est ensuite sulfatée en SDHEA, principal androgène sécrété [24] (Figure1).



P450 : cytochromes P450 ; HSD : hydroxystéroïdes déshydrogénases ; STAR : *steroidogenic acute regulatory protein* ; Por : P450 oxydoréductase ; PREG : prégénolone ; PROG : progestérone ; 17-OHPROG : 17-hydroxyprogestérone ; DHEA : déhydroépiandrostérone ; DHEAS : sulfate de DHEA ; Δ4A : delta-4-androstènedione ; E1 : estrone ; E2 : estradiol ; DOC : 11-désoxycorticostérone ; composé S : 11-désoxycortisol ; composé B : corticostérone ; 18-OHB : 18-hydroxycorticostérone ; 18-OHDOC : 18-hydroxydésoxycorticostérone ; 17-OHPREG : 17-hydroxyprégénolone ; 3bHSD2 : 3 $\beta$ -HSD/ $\Delta^{4,5}$ -isomérase de type 2 ; 17bHSD3 : 17 $\beta$ -HSD de type 3.

A. Noyau stéroïdien.

B. Biosynthèse des hormones corticosurréaliennes.

C. Synthèse des précurseurs de l'aldostérone au niveau de la fasciculée.

**Figure 1: Schéma général de synthèse des hormones stéroïdes surrénaliennes [24]**

### Régulation de la stéroïdogénèse surrénalienne

#### **\*Régulation de la sécrétion de cortisol :**

La production du cortisol est sous le contrôle d'un axe hypothalamo-hypophysaire par le biais de la ACTH hypophysaire et le CRH hypothalamique (Figure 2) [24].

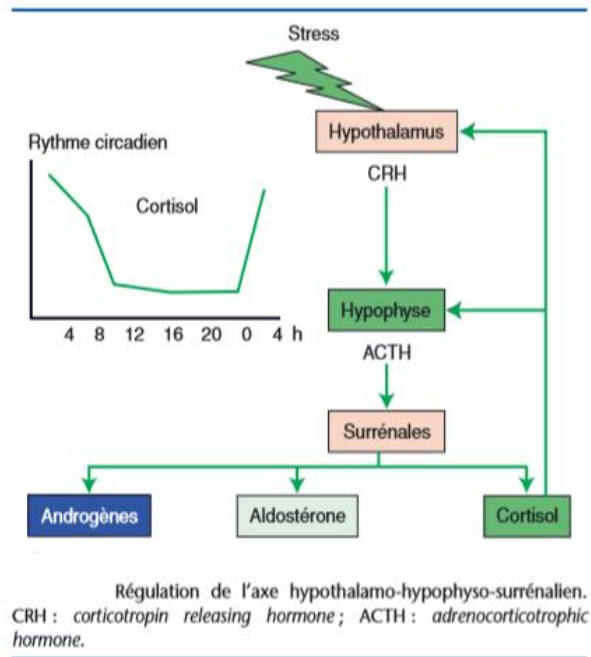
- L'ACTH, produite par les cellules antéhypophysaires, stimule la production du cortisol en activant les enzymes de sa biosynthèse, elle possède également un rôle trophique sur les surrénales.

- Le CRH hypothalamique libéré dans la circulation porte hypothalamo-hypophysaire par les neurones hypothalamiques stimule la production d'ACTH. L'arginine vasopressine (AVP) hypothalamique stimule également la sécrétion d'ACTH.

-le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif sur la production d'ACTH et de CRH (feedback négatif).

La production de cortisol est pulsatile est suit un rythme circadien avec une production maximale le matin entre 2 et 8 heures du matin puis diminution progressive de la cortisolémie jusqu'à un nadir vers minuit.

Le cortisol est une hormone de stress. De ce fait, plusieurs facteurs (fièvre, hypoglycémie, intervention chirurgicale, traumatisme, effort physique, stress physique), tendant à activer l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et augmente la production du cortisol. [24] (Figure 2)



**Figure 2 : Régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien [25]**

### **\*Régulation de la sécrétion des minéralocorticoïdes :**

La régulation de la sécrétion d'aldostérone est sous le contrôle de trois facteurs : angiotensine II, potassium, et dans une moindre mesure, l'ACTH.

-Le système rénine-angiotensine aldostérone: La rénine est produite par l'appareil juxtaglomérulaire du rein sous l'effet d'une baisse de la pression artérielle ou de la natrémie. Elle transforme l'angiotensinogène produit par le foie en angiotensine I. Cette dernière se transforme en angiotensine II sous l'effet de l'enzyme de conversion. L'angiotensine II stimule la production d'aldostérone par les cellules de la zone glomérulée du cortex surrénal. L'aldostérone stimule la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné distal en échange de potassium et d'ions H<sup>+</sup>.

-les ions de potassium régulent directement la production d'aldostérone : l'hyperkaliémie à une action stimulatrice, alors que l'hypokaliémie inhibe la sécrétion d'aldostérone.

-l'ACTH : en administration aiguë, elle augmente modérément la sécrétion d'aldostérone, tandis qu'en l'administration chronique, l'ACTH n'a pratiquement pas d'effet sur la production d'aldostérone.

### **\*Régulation de la sécrétion des androgènes :**

La sécrétion des androgènes surrénalien est également sous le contrôle de l'ACTH hypophysaire, cependant les androgènes n'exercent pas de feedback négatif sur la production d'ACTH. [24]

## **II - 4 -Classification des tumeurs corticosurrénales**

L'exploration rigoureuse des incidentalomes ou l'exploration soigneuse de signes d'hypersécrétion stéroïdienne conduit parfois au diagnostic, aujourd'hui plus précoce, de tumeur maligne ou corticosurrénales.

Ces tumeurs malignes, malgré leur rareté, sont hétérogènes dans leur présentation et évolution. Elles posent parfois de difficiles problèmes de classification anatomopathologique entre adénome bénin atypique ou tumeur maligne et leur potentiel évolutif est délicat à prédire, compliquant leur prise en charge.

Il est évident que ces classes de tumeurs différentes pour le clinicien recourent des mécanismes physiopathologiques différents pour le chercheur.

Les tumeurs de la corticosurrénale peuvent se présenter sous des formes très variables selon leur taille, leur nature sécrétoire, leur potentiel évolutif malin ou non et leur siège uni ou bilatéral.

On va présenter ici trois classifications des tumeurs de la corticosurrénale : clinique, pronostic (TNM) et enfin une classification moléculaire.

### **II - 4 – 1 -Classification clinique :**

**Les tumeurs unilatérales :** Les tumeurs unilatérales sont de loin les plus fréquentes. Elles sont classées schématiquement en deux catégories : adénomes bénins qui peuvent être sécrétant ou non et les tumeurs malignes ou corticosurrenalomes. [21, 26, 27]

### **Les Tumeurs bilatérales :**

Les tumeurs bilatérales sont classiquement considérées comme plus rares. Elles sont classées schématiquement en deux catégories [28-31]:

## II-Contexte Scientifique et Problématique

---

- l'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales indépendante de l'ACTH (ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia : AIMAH)
- la dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales (*primary pigmented nodular adrenocortical disease*, PPNAd).

Ces deux entités sont habituellement considérées comme responsables de 1 à 2 % des syndromes de Cushing [28-30].

### II - 4 – 2 Classification TNM : [16,17]

Dans l'évaluation du stade de la maladie, il existe la classification « tumeur -node-métastases » (TNM). Il s'agit d'une classification proposée par le réseau de l'ENSAT, étant donné que ce système semble être supérieur au système anciennement publié par l'Union Internationale Contre le Cancer en 2004. Cette classification TNM des CC est récente, datant de 2009 (Tableau 1). Elle se base sur la classification de Mac Farlane-Sullivan qui classe les CCS en 4 stades (Tableau 2). Elle est toutefois critiquée en raison de sa mauvaise valeur pronostique en particulier pour les stades III et IV. Une nouvelle stadification a été proposée dont la principale différence est d'isoler au sein du stade IV les formes métastatiques.

Le taux de la survie dépend principalement de la taille de la tumeur, la tumeur primitive, la présence de métastase, la localisation extra- surrénalienne est associée à un mauvais pronostic, ainsi:

**T** : va de 1 à 3 ou 4 selon l'extension locale révélée par le bilan clinico-radiologique. Le pT va de 1 à 3 ou 4 et tient compte de l'extension tumorale constatée par l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

**N** : va de N0 à N3 selon la taille et le siège des adénopathies. N- et N+ sont utilisés en l'absence ou en présence d'un envahissement ganglionnaire à l'analyse anatomopathologique des ganglions.

**M** : correspond à l'existence (M1) ou non (M0) de métastases.

Selon cette classification on retrouve 4 stades dans les corticosurréalomes :

**Stade I** : T1, N0, M0 la taille de tumeur  $\leq 5$  cm.

**Stade II** : T2, N0, M0 la taille de tumeur  $> 5$  cm.

## II-Contexte Scientifique et Problématique

**Stade III** : T1–T2, N1, M0 Implication des ganglions lymphatiques et/ou T3-T4, N0-N1, infiltration tumorale M0 en entourant tissu et / ou un thrombus tumoral dans la veine cave et /ou de la veine rénale.

**Stade IV** : T1–T4, N0–N1, M1 existence de métastases.

**Tableau 1** : Classification TNM 2009 du carcinome corticosurrénalien. [16,17]

pT	<b>Tumeur primitive</b>
pTx	Tumeur primitive non évaluable
pT0	Absence de tumeur primitive
pT1	Tumeur < 5 cm, pas d'extension en dehors de la surrénale
pT2	Tumeur > 5 cm, pas d'extension en dehors de la surrénale
pT3	Tumeur quelle que soit la taille avec envahissement local, mais sans atteinte des organes adjacents (rein, diaphragme, gros vaisseaux, pancréas, foie)
pT4	Tumeur quelle que soit la taille avec envahissement des organes adjacents (rein, diaphragme, gros vaisseaux, pancréas, foie)
pN	<b>Extension régionale ganglionnaire</b>
pNx	Ganglions régionaux non évaluables
pN0	Pas d'extension ganglionnaire régionale
pN1	Métastase ganglionnaire régionale
M	Extension métastatique à distance
Mx	Extension à distance non évaluable
M1	Extension métastatique présente

**Tableau 2** : Classification du carcinome corticosurrénalien selon MacFarlane-Sullivan.

[16,17]

Stade	T	N	M
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T1-T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IV	T3	N1	M0
	T4	N0-1	M0
	T1-4	N0-1	M1



Pour le CC, la survie spécifique à 5 ans est de 82 % pour le stade I, 58 % pour le stade II, 55 % pour le stade III, et 18 % pour le stade IV. [16,17]

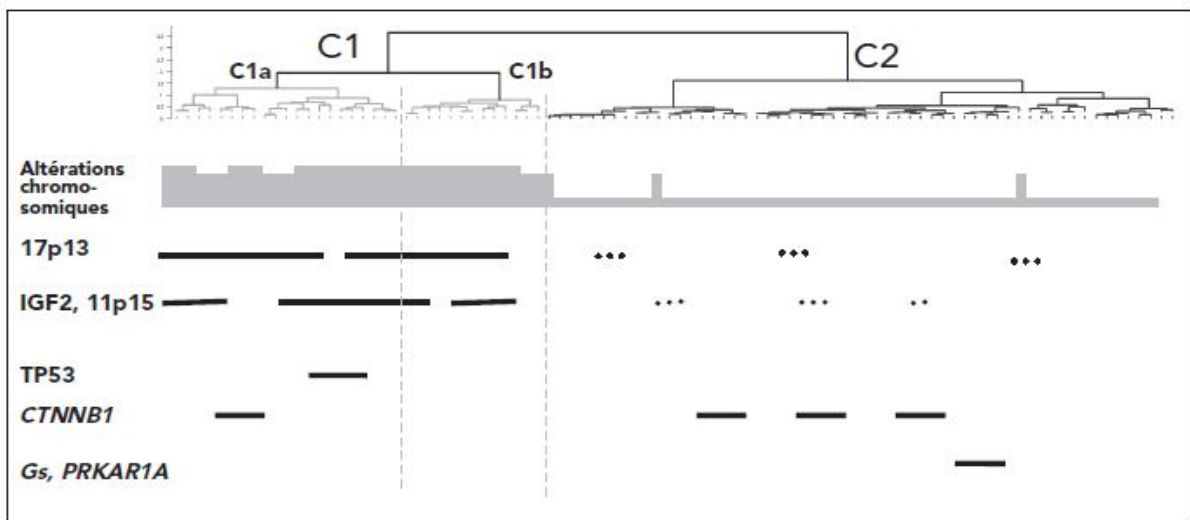
### II - 4 – 3 Classification moléculaire :

L'étude des anomalies moléculaires des tumeurs de la corticosurrénale s'est développée en deux temps :

- ✓ l'étude de gènes candidats identifiés initialement dans des syndromes génétiques de susceptibilité aux tumeurs de la surrénale;
- ✓ l'étude pan-génomique sans a priori sur les gènes d'intérêt avec les outils plus récents de la génomique.

De façon très productive ces deux approches qui se sont succédé dans le temps ont été plutôt synergiques pour les tumeurs du cortex surrénal. [31, 32]

La classification moléculaire des différents types de tumeurs de la corticosurrénale établie à l'aide du profil d'expression des gènes par le transcriptome est représentée sur la figure 3.



**Figure 3 : Classification moléculaire des tumeurs unilatérales de la corticosurrénale.[32]**

La figure part de la classification des tumeurs de la corticosurrénale établie par l'analyse du transcriptome. Sur le profil d'expression des gènes représenté en haut, les corticosurrénalomes se classent dans le groupe C1 et les adénomes dans le groupe C2. Chaque colonne représente l'analyse d'une tumeur. Les corticosurrénalomes se divisent en deux sous-groupes C1a (de mauvais pronostic) et C1b (de bon pronostic).

La fréquence des altérations chromosomiques (gains et pertes) est représentée en dessous. Elles sont nombreuses dans les corticosurrénalomes et plus rares dans les adénomes. Les tumeurs présentant une perte d'allèle en 17p13 ou 11p15 sont représentées en dessous de même que les tumeurs sur exprimant l'IGF2. Ensuite sont

successivement indiquées sur les lignes du bas les tumeurs présentant une mutation somatique de *TP53*, *CTNNB1* ( $\beta$ -caténine), *Gs alpha* et *PRKARIA*. [31-32]

Ainsi, pour les corticosurrénales, l'étude du transcriptome a permis de façon très novatrice de définir des sous-groupes dont les mécanismes physiopathologiques et le pronostic diffèrent, cette classification révèle donc deux grands groupes (**figure 3**): [33]

**1- l'un dont la survie globale est assez favorable (C1b) de bon pronostic**

**2- et l'autre dont la survie globale est courte (C1a):** à l'intérieur du groupe C1a existent trois sous-groupes dont les profils d'expression Génique diffèrent: un groupe lié à p53, un groupe lié à  $\beta$ -caténine et un groupe dont l'anomalie moléculaire n'est pas identifiée à ce jour. [34]

Le transcriptome nous permet donc pour la première fois de définir des sous-groupes de cancer surrénalien résultant de mécanismes moléculaires différents.

### **II - 4 - 4 Perspectives de la classification moléculaire pour la prise en charge des tumeurs de la corticosurrénales: [31,35]**

Cette classification moléculaire est riche d'enseignement pour la physiopathologie des tumeurs de la surrénale. De cet enseignement peuvent naître de nouvelles pistes thérapeutiques: ciblage de la voie de l'AMPC pour contrôler la sécrétion, inhibition de la voie Wnt- $\beta$ -caténine ou des IgFs pour contrôler la croissance tumorale...

Au-delà des progrès incontestables pouvant à terme déboucher sur de nouvelles **pistes thérapeutiques** cette classification peut-elle guider la prise en charge des patients ?

Au stade du diagnostic initial d'une tumeur opérée l'outil moléculaire pourrait aider au diagnostic de malignité. Dans cette optique des outils moléculaires plus simples que les puces à ADN ont été développées.

L'étude du transcriptome a permis ainsi d'identifier la meilleure combinaison de deux gènes pour **le diagnostic de malignité**. L'étude du niveau d'expression de ces deux gènes peut se faire par PCR quantitative, technique plus simple et moins coûteuse que l'étude pangénomique sur puce à ADN. La même approche a aussi permis d'identifier la meilleure combinaison de gènes pour préciser le **pronostic d'un corticosurrénales**.

Conjointement à l'ensemble des données cliniques, para cliniques et histologiques ces marqueurs peuvent apporter une aide pour la classification tumorale.

Les techniques de génomique évoluant rapidement, des outils de classification sont attendus aussi de l'étude des anomalies chromosomiques, épigénétiques et du profil d'expression du

miRNome. Enfin une accélération majeure dans l'étude des anomalies génétiques tumorales est attendue à court et moyen terme du séquençage à haut débit du génome tumoral complet. Cette classification moléculaire permet de mieux appréhender l'hétérogénéité de l'évolution tumorale. Pour ces tumeurs malignes l'utilisation à terme de ces nouveaux outils moléculaires devraient apporter une aide pour la définition d'une prise en charge personnalisée des patients.

### II - 5 Aspects génétiques des corticosurrénales :

Les CC sont le plus souvent sporadiques, mais peuvent être, dans certains cas familiaux. L'avènement de la biologie moléculaire a permis des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes de tumorigenèse [35, 36].

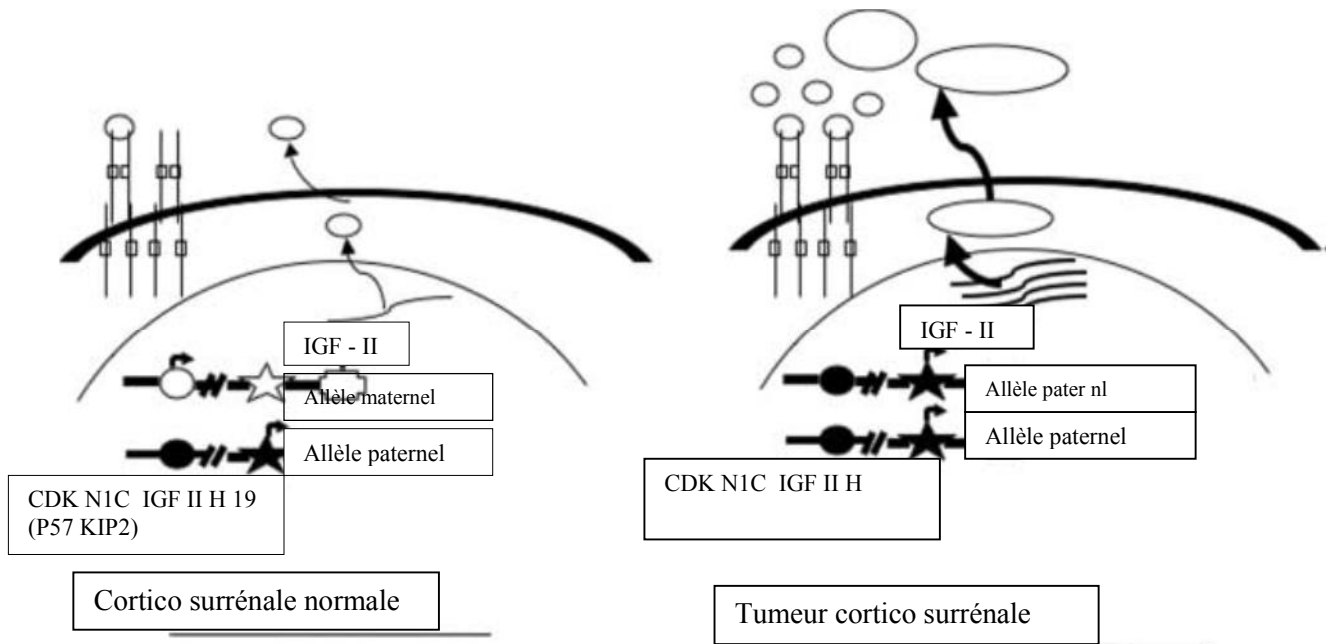
#### II - 5-1 Les formes sporadiques :

Hu et al. ont réalisé le premier transcriptome de la corticosurrénale, en séquençant une banque d'ADN complémentaire de corticosurrénale [37]. en utilisant une méthode dérivée, appelée Serial Analysis of Gene Expression (SAGE) [38,39] et regroupant des gènes d'altération dans les corticosurrénales, des régulateurs du cycle cellulaire (comme les cyclines, ou les cycline-kinases et le p53), et des effecteurs du cycle cellulaire (comme les gènes impliqués dans la réplication de l'ADN), l'IGF2 et la beta catenine. [36, 40-42]

✓ **Les proto- oncogènes** : par mutation activatrice :

- **IGFII** : de la région 11p15: De nombreuses études ont démontré que l'IGF- II est fortement surexprimé dans environ 90% des CC (Figure 4).

La région 11p15 est organisée en deux groupes différents : un domaine télomérique compris le gène de l'IGF –II. H19 et un domaine centromérique compris CDKN1C (p57kip2). On retrouve également des anomalies d'expression des gènes de la région 11p15, compatibles avec l'isodisomie paternelle [43]: Les gènes dont l'allèle d'origine paternelle s'exprime (IGF2 et KCNQ1OT1) sont surexprimés, alors que les gènes dont l'allèle d'origine maternelle s'exprime (CDKN1C et KCNQ1) sont réprimés. Il est cependant notable que le niveau de surexpression d'IGF2, de l'ordre de 100 fois (duplication de l'allèle paternel), résultant l'augmentation de l'expression de l'IGF-II [44, 45].



**Figure 4 : altérations du locus11p15 et la surexpression de l'IGF-II en CCS. [45]**

- **Beta-catenine** : la surexpression d'ENC1 dans les corticosurrénales, cible transcriptionnelle de la voie Wnt/Béta-caténine, est concordante avec l'activation de cette voie décrite dans ces tumeurs.

Il existe une activation aberrante de la voie de signalisation Wnt /beta caténine dans de nombreux type de cancer. Il est intéressant de noter que l'accumulation de beta-caténine nucléaire dans la majorité des CC [44].

- **Cycline E** : il a été montré par immuno histochimie que les cc présentaient une surexpression de cycline E (supérieur ou égale à 5 pour cent) [46].

✓ **Les gènes suppresseurs de tumeurs** : par mutation inactivatrice :

**P53 de la région 17p13**: Le P53 gène suppresseur de tumeur est située au 17p13 et impliqué dans le contrôle de la prolifération cellulaire. Des mutations dans le gène check point kinase 2 (hCHK2), codant pour une kinase qui peut phosphoryler directement TP53 aboutit à des mutations germinales inactivatrice de TP53 ont été observés dans 50 à 80 % de enfants avec CCS apparemment sporadiques dans le nord Amérique et en Europe et une mutation germinale spécifique a été identifié dans l'exon 10 du gène TP53 (R337H) dans presque tous les cas de corticosurrénales. Des études moléculaires sur cette mutation ont montré que cette mutation inactivatrice peut être dépendante du pH, due au remplacement d'une arginine par une histidine dans le domaine de tétramérisation de TP53 [47-49].

### II - 5 - 2 Les formes familiales des Corticosurrénales : [17 , 35, 40, 48, 49].

Certains syndromes familiaux prédisposent à l'apparition de tumeurs dans divers tissus, dont la cortico-surrénale. C'est le cas des syndromes de Wermer, de Li-Fraumeni, de Gardner, de Beckwith-Wiedemann et de Carney

#### ✓ **Le syndrome de Wermer (OMIM 131100)**

Le syndrome de Wermer ou Néoplasies Endocriniennes Multiple de type 1 (NEM 1) est associé à des mutations inactivatrices du gène *MEN1* qui code la ménine (11q13), qui serait un suppresseur de tumeur dont une des fonctions émergentes est un rôle dans le contrôle de la prolifération cellulaire.

Les atteintes principales dans les NEM1 sont des tumeurs des glandes parathyroïdes, du pancréas, de l'antéhypophyse, de l'intestin et du cortex surrénalien. Un pourcentage non négligeable de ces tumeurs présente une évolution maligne.

Les mutations décrites, très variables d'une famille à une autre, peuvent comporter des mutations ponctuelles ou des délétions. Le développement tumoral se caractérise par la présence d'une altération dans le génome des cellules tumorales sur le 2<sup>ème</sup> allèle du gène : c'est la perte de l'hétérozygotie par mutation au niveau somatique.

#### ✓ **Le syndrome de Li-Fraumeni (OMIM 151623)**

Le syndrome de Li-Fraumeni (sarcomes familiaux) de transmission autosomique dominante est une affection rare du sujet jeune qui consiste à une prédisposition à diverses tumeurs. La définition historique (Li and Fraumeni, 1969) et classique est basée sur des critères familiaux. Elle repose essentiellement sur l'observation d'un sarcome chez un sujet atteint de moins de 45 ans apparenté au premier degré à une personne ayant eu un cancer de n'importe quel type avant 45 ans. Les tumeurs les plus caractéristiques sont les ostéosarcomes, les sarcomes des tissus mous, les cancers du sein du sujet jeune, les leucémies, les tumeurs cérébrales et les cortico-surrénales. Une mutation germinale du gène *TP53* (17p13), suppresseur de tumeur, localisé sur le chromosome 17 et codant pour la protéine p53, est retrouvée dans environ 70% des cas familiaux de ce syndrome. Une mutation germinale du gène *hCHK2* (22q12), codant une kinase régulant le cycle cellulaire, a été également décrite dans de rares familles. Le risque de développer un cancer pour un sujet porteur d'une mutation délétère du gène *TP53* est de 15% à 15 ans, de 80% pour les femmes à 50 ans et de 40% pour les hommes au même âge; la différence entre les sexes étant presque totalement expliquée par le cancer du sein.

### ✓ Le syndrome de Gardner (OMIM 175100)

Le syndrome de Gardner ou polypose adénomateuse familiale (PAF) est une maladie autosomique dominante qui prédispose aux cancers colorectaux chez l'adulte. Ce syndrome est rare, environ une personne sur 14000. Elle est responsable de 1% des cancers colorectaux. Des tumeurs sont également observées dans d'autres sites anatomiques incluant des corticosurrénales, des tumeurs de la thyroïde, du cerveau ou de la partie haute du tube digestif (estomac et intestin grêle). Les mutations qui prédisposent à la maladie touchent le gène *APC* (Adenomatous Polyposis Coli) (5q21-22). La fonction de la protéine APC au sein de la cellule est de contrôler le taux intracellulaire de  $\beta$ -caténine afin qu'elle ne puisse pas exercer son pouvoir oncogène. En effet, cette dernière possède un rôle co-activateur de la transcription de gènes impliqués dans la survie et la prolifération cellulaire. Des adénomes et des CC malins ont été décrits dans les manifestations extracoliques de ce syndrome.

### ✓ Le syndrome de Beckwith-Wiedemann (OMIM 130650)

Le syndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) est un syndrome de croissance excessive associant une macroglossie, une viscéromégalie, une cytomégalie corticosurrénaliennne, une dysplasie rénale et un hyperinsulinisme néonatal transitoire et des anomalies de développement, au premier rang desquelles des anomalies de fermeture de paroi et plus particulièrement de la paroi abdominale (omphalocèle). Son incidence est de l'ordre de 1 nouveau cas pour 13700 naissances. Le SBW constitue un syndrome de prédisposition aux tumeurs, 5 % des patients atteints de SBW développent une tumeur embryonnaire: néphroblastome (ou tumeur de Wilms), CC, hépatoblastome, rhabdomyosarcome embryonnaire. Une liaison des SBW familiaux avec la région 11p15.5 a été mise en évidence. Une des particularités de la région 11p15.5 est d'être soumise à empreinte parentale : un seul des deux allèles de certains gènes de cette région s'exprime selon son origine parentale.

#### **La région 11p15.5 est organisée en 2 domaines :**

- le domaine 1, du côté télomérique, incluant les gènes *H19* et *IGF2* (Insulin-like Growth Factor 2). Ce dernier code un facteur de croissance jouant un rôle déterminant dans la croissance embryonnaire. Le gène *H19* code un ARN non traduit.
- le domaine 2, du côté centromérique, contenant les gènes *p57kip2* (ou *CDKN1C*, Cyclin dependent kinase inhibitor 1c) qui code un inhibiteur de kinases dépendantes de cyclines (CDKIs) contrôlant la transition G1/S, *KCNQ1* (potassium voltage-gated channel, subfamily Q, member 1) et *LIT1* (ou *KCNQ10T1*, *KCNQ1*-overlapping transcript 1; ou encore *KvLQT1-AS*) qui code un ARN anti sens de l'intron 10 du gène *KCNQ1*.

## II-Contexte Scientifique et Problématique

---

Chaque domaine est contrôlé par son propre centre d’empreinte (ICR : Imprinting ControlRegion) : ICR1 pour le domaine 1, appelé aussi DMR1 (Differentially Methylated Region 1) ou H19DMR. ICR2 pour le domaine 2, aussi appelé DMR2 ou KvDMR1.

Au niveau du domaine 1 du locus paternel, ICR1 n’est pas méthylé et fixe les protéines CTCF (CCCTC binding factor), jouant le rôle d’insulateurs, empêchant alors des enhanceurs de venir activer la transcription du gène *IGF2*. Dans ces conditions, *H19* est exprimé. Sur le locus maternel, la méthylation de la région ICR1 empêche la fixation des protéines CTCFlevant la barrière qu’elles exerçaient.

Au niveau du domaine 2, c’est la transcription du gène *LIT1* qui va conditionner la répression des autres gènes avoisinants. ICR2 est méthylé sur le locus paternel ce qui conduit à la répression du gène *LIT1* et permet celle du gène *KCNQ1* par des mécanismes qui ne sont pas encore complètement élucidés. Le gène *p57kip2* peut alors, dans ces conditions, être exprimé. Il est important de retenir pour la suite qu’*IGF2* n’est exprimé que par l’allèle paternel alors que c’est l’allèle maternel qui exprime *p57kip2*.

**Les différentes anomalies génétiques retrouvées dans le SBW :** Les analyses caryotypiques d’enfants porteurs d’un Syndrome de Beckwith-Wiedeman sporadique ont montré la présence de duplications de la région 11p15.5, toujours d’origine paternelle sans perte du locus maternel (trisomie avec duplication paternelle). Dans d’autres cas, le caryotype est normal mais l’étude de marqueurs de polymorphisme montre la présence d’un doublement des allèles d’origine paternel et une disparition des allèles d’origine maternelle. Cette situation est appelée "unidisomie uniparentale paternelle". Ces anomalies conduisent à une sur-expression d’*IGF2*. Des mutations dans le gène *p57kip2* sont trouvées dans environ 5% des patients atteints de SBW sporadique. Les patients présentant des mutations du gène *p57kip2* ont un phénotype typique du SBW, avec une forte fréquence d’omphalocèle. Les mutations dans le gène *p57kip2* sont beaucoup plus fréquentes dans les SBW familiaux (environ 50%).

Des anomalies épigénétiques sont décrites pour cette région :

- Une hyperméthylation du gène *H19* est retrouvée dans 10% des cas de SBW.
- Une déméthylation de KvDMR1 (ICR1) est présente chez 55 à 60% des patients.
- Il a été montré récemment que des microdélétions dans ICR1 (H19DMR) ou dans ICR2 permettent d’expliquer certains cas de SBW qui associent une hyperméthylation de *H19* ou une déméthylation de *KCNQ10T1*.

## II-Contexte Scientifique et Problématique

---

Le SBW est un désordre multigénique lié à des défauts de régulation de gènes soumis à empreinte parentale dans le locus 11p15.5, qui conduit à une sur-expression du gène *IGF2* (expression de 2 allèles au lieu d'un seul) et à une diminution ou une extinction d'expression de *p57kip2*. Des modèles animaux ont été créés afin de démontrer expérimentalement la responsabilité d'IGF2 et/ou de p57KIP2 dans le déclenchement du SBW.

- **Le syndrome de Carney (OMIM 160980)**

Le syndrome ou le complexe de Carney (CNC) décrit par Carney en 1985 est caractérisé par des lésions pigmentées de la peau, des myxomes, des tumeurs endocrines et des schwannomes.

**Les tumeurs endocrines** : L'hyperplasie micronodulaire pigmentée du cortex surrénalien (PPNAD: Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease) responsable du syndrome de Cushing associé, est une des tumeurs endocrines les plus fréquentes observées dans le complexe de Carney. En effet, elles sont retrouvées chez environ 25% des patients. Des tumeurs des cellules de Sertoli et des adénomes folliculaires de la thyroïde sont aussi très fréquemment retrouvés. Un adénome somatotropes de l'antéhypophyse est responsable d'une acromégalie évidente chez 10% des patients adultes.

Le CNC est un syndrome héréditaire autosomal dominant. Environ 70% des patients diagnostiqués ont un des parents atteints et seulement 30% des cas de CNC sont des mutations Somatiques *de novo*. Deux loci ont été associés à ce syndrome : 2p16 et 17q22-24.

Des mutations inactivatrices dans le gène *PRKARIA*, codant pour une sous-unité régulatrice de la PKA (RIa) et situé dans le locus 17q22-24, sont responsables d'environ 50% des cas de CNC. Les mutations du gène *PRKARIA* peuvent aussi se rencontrer dans des PPNAD isolées.

Les patients atteints d'un PPNAD ont des taux d'ACTH très faibles et peuvent présenter une réponse paradoxale à la dexaméthasone. C'est-à-dire qu'en réponse à un traitement par la dexaméthasone, on observe une augmentation du cortisol plasmatique au lieu d'une diminution normalement induite par l'inhibition de la synthèse d'ACTH au niveau hypophysaire. Il a été mis en évidence que cette réponse paradoxale pouvait être la conséquence de l'expression du récepteur GR (Glucocorticoid Receptor), au niveau des nodules PPNAD du cortex surrénalien, qui stimulerait la stéroïdogénèse.



### II – 6 - Diagnostic positif du corticosurréalome : [2, 3, 5, 7, 17, 19]

#### II – 6 – 1 - Diagnostic clinique du corticosurréalome :

Les circonstances de découverte du corticosurréalome peuvent être soit :

- à l'occasion de signes d'hypersécrétion hormonale : syndrome de Cushing clinique (par hypersécrétion de glucocorticoïdes), hypertension et hypokaliémie (hypersécrétion de minéralocorticoïdes), signes de virilisation chez la femme (en rapport avec une hypersécrétion d'androgènes).
- Signes cliniques d'imprégnation tumorale : altération de l'état général, amaigrissement, asthénie...
- devant la présence de métastases.
- Il peut s'agir d'une surprise à l'examen d'une pièce anatomo-pathologie d'un adénome surrénalien paraissant bénin aux explorations biologiques et morphologiques.
- ou bien fortuitement : c'est le cas des incidentalomes surrénaliens, situation de plus en plus fréquente devant la généralisation de l'utilisation de l'imagerie médicale, posant ainsi deux problèmes : la tumeur est-elle hormonosécrétante ? Existe-t-il des arguments en faveur d'une malignité ?

On dispose pour répondre à ces deux questions d'éléments d'ordre clinique, biologique et morphologique.

#### **La tumeur est-elle hormonosécrétante ?**

Les masses de la loge surrénalienne, découvertes dans la population générale et nononcologique, sont dans 36 à 94% des cas des tumeurs bénignes non sécrétantes de la surrénale. Ces lésions sont aussi fréquentes chez l'homme que chez la femme. Elles sont rares avant 30 ans, puis leur prévalence augmente avec l'âge. Certaines populations présentent une plus grande fréquence: les sujets de race noire, les diabétiques, les obèses et les sujets atteints de néoplasie endocrine multiple.

Les **tumeurs surrénaliennes sécrétantes sont rares** peuvent se développer à partir de la corticosurrénale (hyperaldostéronisme primaire, adénome de Conn, syndrome de Cushing avec adénome bénin ou corticosurréalome malin, tumeur responsable de virilisation ou de féminisation).

Le **dépistage d'un hyperaldostéronisme primaire** passe par la mesure des chiffres de pression artérielle et de la kaliémie chez tous les patients présentant un incidentalome. La

présence d'une hypertension artérielle et d'une kaliémie inférieure ou égale à 3,9 m mol/L doit conduire à des dosages hormonaux. Le second test sera alors la mesure de l'aldostérone ou du rapport aldostérone sur rénine plasmatique, après arrêt des traitements anti hypertenseurs pouvant interférer avec les dosages hormonaux.

### **Arguments cliniques de malignité :**

Environ 60 % des corticosurrénales sont sécrétants : cortisol (30 %), androgènes (20 %), oestrogènes (10 %), sécrétion mixte (35 %).

Le signe clinique qui doit faire craindre la malignité est la rapidité d'installation d'un syndrome de Cushing et/ou de signes de virilisation chez une femme ou de féminisation chez un homme. Environ un tiers des tumeurs virilisantes représente des tumeurs malignes. Les tumeurs féminisantes chez l'homme sont presque toujours malignes.

Lorsque la tumeur est volumineuse, douleurs lombaires, fièvre, anorexie et amaigrissement sont également des signes cliniques de malignité, ce qui représente 10 % des CCS.

### **II – 6 – 2 Diagnostic biologique du Corticosurréalome**

L'**absence de signe clinique évocateur de syndrome de Cushing** ne doit pas faire écarter ce diagnostic. En effet, des anomalies subtiles de la sécrétion du cortisol peuvent exister longtemps avant l'installation des signes cliniques. Toutefois, une grande partie de ces anomalies, aujourd'hui regroupées sous le terme de syndrome de pré-Cushing, ne semblent pas avoir la même signification, et une majorité d'entre elles ne semblent pas évolutives. Ainsi, la recherche d'une hypersécrétion de cortisol doit se limiter à un test de freination à la dexaméthasone minute.

Le **corticosurréalome malin** a comme caractéristique de sécréter très souvent des précurseurs du cortisol, d'où l'intérêt du **dosage des 17-cétostéroïdes urinaires** et de la 11-désoxycortisone plasmatique. L'élévation du taux plasmatique de **sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHA)** est aussi un argument majeur pour le caractère malin de ces tumeurs. (Tableau 3).

**Tableau 3** : Bilan hormonal en cas de suspicion de carcinomes corticosurrénaux (CC).

Type d'hormone	Bilan biologique
Glucocorticoïdes (minimum 3 des 4 tests)	- Test à la dexaméthasone (1 mg à 23 h), « freinage minute » - Cortisol libre urinaire (urines de 24 h) - Cortisolémie à 8 h - ACTH plasmatique
Stéroïdes sexuels et précurseurs stéroïdiens	- DHEA-S sérique - 17-OH-progesterone sérique - Androstènedione sérique - Testostérone sérique - 17 $\beta$ – estradiol sérique (homme et femme ménopausée)
Minéralocorticoïdes	- Kaliémie - Ratio aldostérone / rénine (si HTA et/ou hypokaliémie)

### Exploration de la fonction glucocorticoïde [2, 5, 17, 50]

- **Exploration statique**

-Le dosage du cortisol est réalisé par immuno analyse, et les résultats sont exprimés en nmol/l ou en ng/ml (nmol/l x 0,36 = ng/ml).

Valeurs usuelles : variation nyctémérale :

– à 8 h à jeun : 250 à 650 n mol/l (100 à 200 n g/ml) ;

– entre 16 h et 20 h le soir : valeur au moins diminuée de 50 % chez le même patient par rapport au matin à jeun : 54 à 250 n mol/l (20 à 90 n g/ml).

Faux positifs :

– situations avec augmentation de la CBG (grossesse, oestroprogestatifs), ce qui entraîne une augmentation de la cortisolémie, alors que le cortisol libre urinaire reste normal ;

– pseudo-Cushing : stress important, état infectieux, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère, dépression, anorexie mentale, obésité, alcoolisme.

### **-Dosage du Cortisol libre urinaire (CLU) des 24 heures**

Valeurs usuelles :

- femme : 27 à 135 nmol/24 heures (10 à 50 µg/ 24 heures) ;
- homme : 54 à 135 nmol/24 heures (20 à 50 µg/ 24 heures).

Le CLU est un indicateur très sensible d'un syndrome de Cushing, avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 98 %.

Il est légèrement augmenté chez moins de 5 % des sujets obèses (pseudo-Cushing).

Avantage : peut se faire à domicile, mais nécessite un recueil rigoureux des urines et le dosage de la créatininurie.

### **Dosage du Cortisol libre salivaire**

Mêmes précautions d'horaire, se conserve toujours à température ambiante.

Valeurs usuelles :

- de 8 h à 10 h : < 19 n mol/L ;
- de 14 h 30 à 15 h 30 : < 12 n mol/L.

Avantage : facilité de prélèvement, peut se faire à domicile.

**Dosage de l'ACTH :** La sécrétion d'ACTH par les cellules corticotropes de l'antéhypophyse est stimulée par la CRH et se fait de façon pulsatile en suivant un rythme circadien (maximum le matin, minimum la nuit); sa sécrétion précède celle du cortisol.

Préparation du patient : pas de stress, pas de corticothérapie en cours.

Prélèvement : l'ACTH est une molécule fragile, sensible aux protéases du sang et à l'activation des kallibréines par le verre ; il est recommandé de faire le prélèvement sur tubes EDTA (inhibiteur des protéases plasmatiques) en plastique (inactivation des kallibréines).

Conservation 24 heures à 4°C (congeler si plus de 24 heures).

Dosage par radioimmunoanalyse ou immunoanalyse.

Valeurs usuelles :

- matin : 2 à 11 pmol/l (10 à 50 ng/l) ;
- soir : < à 7 pmol/l (< 30 ng/l).

- **Epreuves dynamiques de freinage :**

La dexaméthasone (Dectancyl®), puissant glucocorticoïde de synthèse, assure un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse et l'hypothalamus, sans interférer avec le dosage du cortisol : il provoque une forte diminution de l'ACTH et une forte diminution du cortisol. Préparation du patient : sujet à jeun depuis 12 heures.

Trois types de tests de freination suivant la quantité de Dectancyl administrée : minute, standard, fort.

- ✓ **Test de freinage minute :**

Dectancyl® 1 mg per os à minuit, et dosage du cortisol sanguin à 8 h.

Normal si  $< 18$  ng/ml ( $< 50$  nM/L). Si le taux du cortisol reste au-dessus de ce seuil, un hypercorticisme non freinable est suspecté d'où le recourt au test de freinage faible pour la confirmation du diagnostic.

Il s'agit d'un test utilisé en ville en dépistage, mais l'absence de freination peut se voir aussi en cas de: obésité, stress, alcoolisme, dépression, prise d'oestrogénostatifs...

- ✓ **Test de freinage standard (ou test de Liddle faible)**

Dectancyl® 0,5 mg per os toutes les 6 heures pendant 48 heures, et doser le cortisol sanguin ou le CLU à J0, et entre J2 et J3.

Normal si : cortisolémie  $< 18$  ng/ml ( $< 50$  nmol/L), CLU  $< 10$  µg/24 heures. L'absence de freinage confirme le Syndrome de Cushing.

Utilisé à l'hôpital, peu de faux positifs.

- ✓ **Test de freinage fort (ou test de Liddle fort)**

Dectancyl® 2 mg per os toutes les 6 heures pendant 48 heures (soit une dose totale de 16 mg), et doser le cortisol sanguin et le cortisol urinaire à J0 et J2.

Une diminution de la cortisolémie  $< 5$  nmol/l (soit indétectable) et du cortisol urinaire  $< 10$  µg/24 heures est en faveur d'une origine hypophysaire de la sécrétion d'ACTH (et en défaveur d'une sécrétion ectopique : en général pas de freinage).

Test à visée étiologique uniquement, à réaliser quand le diagnostic positif d'hypercorticisme ACTH-dépendant a été effectué [52].

### Exploration de la fonction mineralocorticoïde

- Electrolytes : Mesure simultanée dans le plasma du sodium, potassium, et dans les urines de la natriurèse et la kaliurèses des 24 heures : si kaliémie basse et kaliurèse normale ou élevée ceci témoigne d'une *hypersecrétion de minéralocorticoïdes*.
- Dosages hormonaux statiques en régime normosodé.

❖ Urinaires: Aldostérone : 20-40 nmol/24 h

❖ Plasmatisques:

- Aldostérone : Mesure le matin à jeun (cycle circadien), Décubitus dorsal strict depuis au moins une heure. En position Debout : multiplication par trois des valeurs couché.
- Rénine plasmatique (RP) :

La mesure simultanée de la RP est indispensable. En effet, la rénine est sécrétée en fonction de la pression du sang de l'artère afférente du glomérule et de sa teneur en sodium. Elle permet la génération de l'angiotensine qui, elle-même, stimule la sécrétion de l'aldostérone par la couche glomérulée de la corticosurrénale.

- ✓ Rénine basse + aldostérone élevée: hyperaldostéronisme primaire
- ✓ Rénine élevée + aldostérone élevée: hyperaldostéronisme secondaire
- ✓ Rénine élevée + aldostérone basse: hypoaldostéronisme primaire (insuffisance surrénale)
- ✓ Rénine basse + aldostérone basse: hypoaldostéronisme secondaire (rare)

- Epreuves dynamiques.

❖ Stimulation par régime sans sel

Après cinq jours à un régime apportant 0,3 mmol/kg de Na/jour, multiplication par 3 ou 4 des taux de base de l'aldostérone plasmatique ou urinaire par rapport au régime de contrôle (3mmol/kg de Na/j). Un même effet de stimulation peut être obtenu par l'administration d'un diurétique (80 mg de Furosémide) avec mesure de l'aldostérone plasmatique trois heures après: forte augmentation chez le sujet normal.

❖ Stimulation par l'orthostatisme

Le passage de la position couchée à la position debout permet de juger de l'adaptation de la surrénale à son système de commande. Sécrétion autonome de la glomérulée, adaptation de l'appareil vasculaire.

### ❖ Epreuve de freinage

- Freinage court: l'expansion volumique provoquée par la perfusion intraveineuse de 2 litres de Cl-Na à 9 p 1000 en quatre heures provoque un abaissement de l'aldostérone plasmatique.
- Freinage long: l'administration d'une forte dose de 9 Alpha-Fluorohydrocortisone, minéralo-corticoïde de synthèse puissant, provoque également, en l'absence de tumeur sécrétant de l'aldostérone, un abaissement profond de ce stéroïde. L'état cardiovasculaire du malade devra être pris en compte avant la réalisation de ces deux dernières épreuves.

### **Exploration des androgènes**

#### ❖ Plasma

Dosages directs de:

- Déhydroépiandrostérone (DHA) et sulfate de DHA
- $\Delta$ 4-Androstenedione.
- 17 OH progestérone (précurseur)

La testostérone n'est pas sécrétée par la surrénale, mais DHA et  $\Delta$ 4-androstenedione se transforment partiellement en testostérone dans le foie: toute élévation de ces deux stéroïdes fera donc monter le taux de la testostérone. Cette élévation est difficilement appréciable chez l'homme.

### **II – 6 – 3 - Diagnostic morphologique du corticosurréalome: [51-56].**

- **TDM et IRM surréaliennes** : Plusieurs critères morphologiques peuvent orienter vers la malignité en particulier la forte densité à la TDM (*tableau 4*). La taille de la tumeur est un paramètre moins précis que celui de la densité. En effet, une tumeur de moins de 2,5 cm a seulement 76% de chances d'être bénigne, et si elle fait moins de 1,5 cm, 93%.

**Tableau 4 :** Aspect à l'imagerie et nature de la tumeur.

<b>En faveur de la bénignité</b>	<b>En faveur De la malignité</b>
Petite taille	Grande taille
Aspect bord régulier Homogène Faible densité à la TDM Faible prise de contraste Faible signal en T2 à la IRM	Aspect Irrégulier ; parois épaissies Nécrose Forte densité à la TDM Prise de contraste importante, inhomogène Hyper signal en T2 à la IRM
Contenu en lipides élevé	Contenu en lipides bas

TDM : tomодensitoméриe ; IRM : imagerie par résonance magnétique nucléaire.

- **La Scintigraphie:**

En cas de suspicion de CCS, la tomographie par émission de positons (TEP) après injection de 18FluoroDesoxyGlucose (FDG) a pris une place importante au sein des examens scintigraphiques, car elle apporte des arguments en faveur de la malignité [53]. Le rapport SUV max (Standard Uptake Value) de la tumeur sur celle du foie permet de distinguer les tumeurs corticosurréaliennes bénignes des malignes avec une sensibilité de 100 % [53, 55].

L'hyperfixation du FDG est un argument de malignité. Les seules tumeurs malignes non fixantes étaient les métastases de cancer du rein [54]. Pour diagnostiquer des lésions bénignes, des cut-off de 1,45 et 1,8 ont respectivement retrouvé une spécificité de 88 % et 100 % [53, 57]. La TEP est également utile pour le diagnostic des métastases à distance [54, 56].

### II – 6 – 4 Diagnostic anatomo-pathologique :

- **La Biopsie percutanée :**

La place de la biopsie percutanée est limitée pour plusieurs raisons. En cas de suspicion de CCS, elle est contre indiquée en raison du risque de dissémination tumorale liée à la rupture capsulaire. Dans La seule indication est une suspicion de métastase surréalienne en cas de tumeur de moins de 3 cm ou la suspicion d'un lymphome ou d'un sarcome rétroperitonéal [16, 19].



- **Les Scores histopronostiques :**

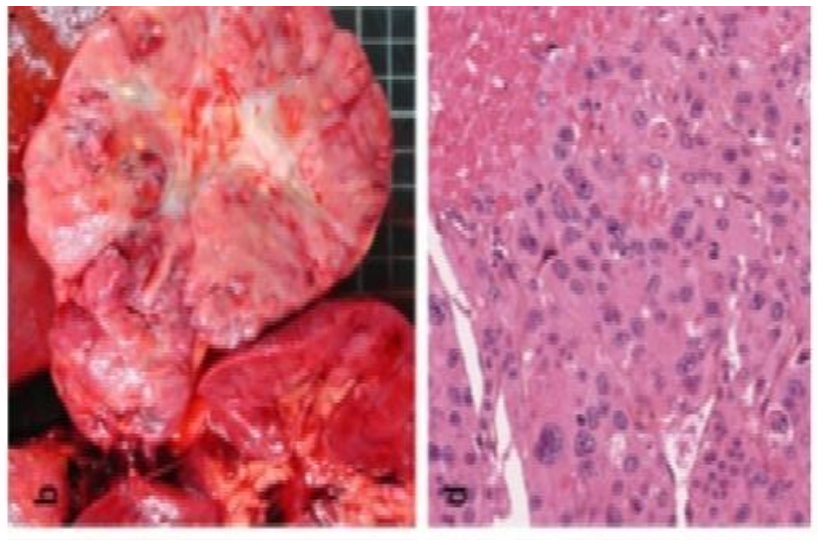
Le diagnostic anatomo-pathologique est le plus souvent un diagnostic postopératoire réalisé sur la pièce de surrénalectomie .

**\*L'aspect macroscopique :** les CC sont généralement de volumineuse tumeurs, pesant plus de 100g et mesure plus de 5 à 6 cm, les CC sont jaune orangé à beige rosé (Figure 5). Ils sont souvent lobulés par des bandes fibreuses [58], les remaniements nécrotiques sont fréquents, Ils peuvent être encapsulés, adhérer ou infiltrer les structure adjacentes et en particulier le foie. La surrénale résiduelle n'est généralement pas visible macroscopiquement.

**\*Les aspects histologiques :** les CC s'organisent classiquement en larges travées composées de cordons de cellules séparés par un fin réseau de sinusoides. Il s'y associe fréquemment des plages de nécrose et de larges bandes fibreuses.

Les CC sont habituellement composés de cellules compactes, aux cytoplasmes éosinophiles, pauvre en lipides, les cellules spongiocytaires sont rares. Il existe souvent un pléomorphisme nucléaire marqué avec des nucléoles bien visibles. Des mitoses sont généralement observées mais leur taux peut être extrêmement varié ; elles peuvent être anormales. Des invasions capsulaires, veineuses et sinusoidales peuvent être mises en évidence.

Il existe des formes histologiques plus rares : CC à cellules oxyphiles, CC présentant des territoires sarcomateux [59, 60].



**Figure 5: Aspect macroscopique et histologique d'un carcinome corticosurrénalien [58].**

Pour le CC, le diagnostic est évident en cas de tumeur de plus de 5 cm, multi nodulaire avec des foyers nécro tico hémorragiques, et adhérente aux structures voisines. Le score de Weiss est un score histo-pronostique qui prend un compte de 9 critères histologiques ou cytologiques, qui sont [60] :1 point par item.

- 1-un grade nucléaire élevé
- 2-un nombre de mitoses élevé
- 3- des mitoses anormales
- 4-une nécrose tumorale
- 5- Une architecture diffuse
- 6-< 25 % de cellules claires
- 7- un franchissement capsulaire
- 8-une invasion sinusoïdale
- 9- une invasion veineuse

Un score supérieur à 3 est en faveur d'une tumeur maligne.

Des marqueurs immuno-histochimiques peuvent également être utilisés avec en premier lieu le ki67 dont l'expression est un argument de malignité de mauvais pronostic [61, 62].

### II – 7 - Prise en charge thérapeutique des corticosurrénales

Le corticosurrénales est une tumeur rare dont le pronostic reste réservé. De plus, le diagnostic est le plus souvent tardif à un stade de métastases compliquant ainsi le traitement de ce cancer qui reste jusqu'à l'heure actuelle sans protocole validé consensuelle.

La prise en charge thérapeutique des corticosurrénales est basée sur la chirurgie, le traitement médical (Mitotane et chimiothérapie) et la radiothérapie.

**II – 7 – 1 La chirurgie** : l'objectif est d'obtenir une exérèse chirurgicale adaptée et discutée. La prise en charge des patients complexes nécessite des discussions pluridisciplinaires préopératoires prenant en compte au cas par cas, les données de l'imagerie et de la biologie dans un objectif qui reste carcinologique. Le geste est guidé par le stade [63].

Stade I (T1 < de 5cm, N0, M0) et stade II (T2> 5 cm, N0, M0): exérèse tumorale complète. La chirurgie peut se faire par voie la paroscopique avec comme objectif, éviter d'entraîner une rupture capsulaire.

## II-Contexte Scientifique et Problématique

---

Stade III: (T1-2, N1, M0 ou T 3-4 avec infiltration du tissu adipeux, N0-1, M0): exérèse tumorale complète et curage ganglionnaire.

Stade IV :(T1- 4, N0-1, M1): chirurgie complète difficile et discutée car la taille est importante et présence de métastases. [64]

La voie d'abord chirurgicale est habituellement une laparotomie classique. Cependant, il y aurait quelques données préliminaires en faveur de la parascopie lorsque la taille de la tumeur est inférieure à 6cm.

**II – 7 - 2 La radiothérapie palliative** du lit tumorale peut être proposée après chirurgie. Selon une étude rétrospective allemande, la radiothérapie a entraîné une augmentation de la survie globale et sans récurrence avec 48% de réponses, dont 29% sur les symptômes, 19% sur le volume et sur les localisations douloureuses inopérables. [65]

### **II – 7 - 3 Le traitement Médical à base de Mitotane :** [10, 16]

En cas d'impossibilité d'exérèse complète de la tumeur ou bien en cas de récurrence, l'utilisation de l'Op'DDD (ortho, para',dichloro, diphenyl, dichloroethane ou Mitotane) est recommandée.

L'Op' DDD, insecticide à la base, a été découvert en 1949 provoquant une atrophie des surrénales chez le chien.

La première étude prospective effectuée en 1991 a montré qu'il entraîne une dégénérescence des zones fasciculée et réticulée de la surrénale et une inhibition de la stéroïdogénèse.

Le mitotane est un inducteur enzymatique (interaction avec les antivitamines K, la contraception orale et l'hydrocortisone). Ses effets secondaires précoces sont essentiellement digestifs: nausées, vomissements, diarrhées, anorexie. Quant aux effets indésirables tardifs sont surtout neurologiques (Dépression, somnolence, céphalées, confusion, ralentissement psychomoteur, vertige, diplopie), et divers (gynécomastie, hyperthermie, cystite hémorragique, flush, rash, perturbation du bilan hépatique, leucopénie, aplasie, hypokaliémie et hypocholestérolémie)

La stratégie thérapeutique après résection complète dépend du risque de récurrences:

Si le patient est à haut risque (score de Weiss plus de 3 et KI 67 supérieur à 4%, stades III et IV): Le Mitotane est à débiter dans les trois mois postopératoire.

Si ce risque est faible: Une surveillance régulière est optée et le mitotane est indiqué selon l'évolution.

Pour être efficace, il faut obtenir une mitotanémie comprise entre 14 et 20mg/l. Les effets indésirables apparaissent pour des taux supérieurs à 20mg /L. Le mitotane est mieux absorbé quand il est pris avec des matières grasses. Sa demi-vie est élevée comprise entre 18 et 159 jours.

**II – 7 – 4 Le traitement médical à base de chimiothérapie cytotoxique:** Il existe plusieurs protocoles dont deux qui sont les plus utilisés : EDPM (Etoposide, doxorubicine, cisplatine et mitotane) et streptozocine-mitotane.

Plusieurs facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie ont été identifiés: gène de réparation de l'ADN, ERCCI dont la surexpression dans les cancers est associée à une résistance au platine. [65]

**II – 7 - 5 Les thérapies futures :** ce sont les thérapies ciblés :

-Anti angiogénese: Anticorps monoclonaux inhibiteurs de VEGFR.

-Inhibiteurs des récepteurs tyrosine kinase :

- inhibiteurs d'EGFR (étude en cours)
- gène IGF2 qui est surexprimé dans 90% des corticosurrénales (études en cours ciblant les récepteurs de l'IGF1 médiant les effets mitogènes de l'IGF2) [1, 65].



# METHODES

### III–Méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle dont l'objectif principal est d'analyser le profil sécrétoire des cas de corticosurrénales examinés du 1<sup>er</sup> Janvier au 1 Juin 2014 en Consultation d'endocrinologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Dr Benbadis de Constantine.

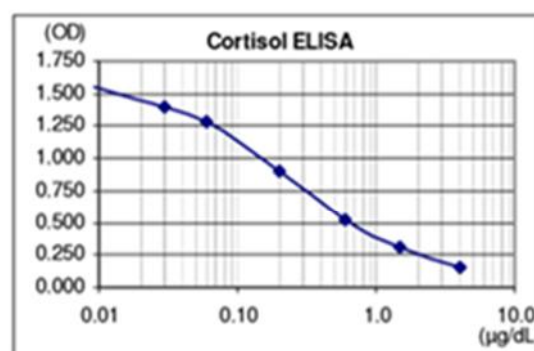
Nous avons colligés durant cette période deux cas de corticosurrénales de présentations cliniques, morphologiques, thérapeutiques et évolutives complètement différentes dont nous allons développer en particulier les aspects biologiques analysés au sein du Laboratoire Central de Biochimie du CHU Dr Benbadis de Constantine.

Les dosages des paramètres hormonaux ont été réalisés par l'automate IMMULITE 2000.

Certains de ces dosages sont réalisés par des techniques basées sur le principe de compétition. La quantité inconnue d'antigènes présents dans l'échantillon et une quantité fixe d'antigènes conjugués à une enzyme entrent en compétition pour les sites de fixation des anticorps coatés dans les puits. Après incubation, les puits sont lavés pour arrêter la réaction de compétition. L'intensité de la couleur développée suivant la réaction substrat est inversement proportionnelle à la quantité d'antigène présente dans l'échantillon. Les résultats des échantillons peuvent être déterminés directement à partir de la courbe étalon (Figure 6) (66).

Figure 6 Courbe Etalon Typique (66)

Étalon	Cortisol (µg/dL)	OD <sub>Moynne</sub>	OD/OD <sub>max</sub> (%)
A	0.00	1.699	100
B	0.03	1.401	82
C	0.06	1.278	75
D	0.20	0.905	53
E	0.60	0.524	31
F	1.50	0.304	18
G	4.00	0.155	9



Les étalons et contrôles ont été calibrés en utilisant une dilution isotope-GCMS est la méthode de référence (Siekman et al., J Clin Chem Clin Biochem 1982;20:883-892).

Les techniques par compétition sont en général moins spécifiques et moins sensibles que les dosages directs et sont surtout utilisées lorsque l'hormone ne possède qu'un seul épitope c'est-à-dire qu'on ne dispose que d'un seul anticorps spécifique, le cas du cortisol.

D'autres hormones sont mesurées par un dosage direct ou immunométrique, l'hormone à doser est incubée en présence d'un excès d'anticorps.

La technique la plus courante est la technique « sandwich » : l'hormone à doser est reconnue par deux anticorps spécifiques d'épitopes différents. Le premier anticorps fixe la totalité de l'hormone. Le deuxième, couplé à un traceur, marque les molécules hormonales fixées au premier anticorps. La quantité d'hormone est proportionnelle à la quantité de traceur mesurée.

Par ailleurs, il existe des limites à ces techniques de dosages hormonales citons par exemple :

**\*Sous estimation des fortes concentrations hormonales** : se voit dans les techniques Sandwich. En effet, après saturation des premiers anticorps fixés à un support, des molécules hormonales libres persistent dans le milieu de réaction. Le deuxième anticorps, au lieu de se fixer exclusivement aux molécules hormonales portées par les premiers anticorps, se fixera sur les molécules libres et sera éliminé après rinçage. L'activité mesurée ne sera donc pas maximale. A l'extrême, l'ensemble des deuxièmes anticorps se fixe à des molécules hormonales libres et aucune activité n'est mesurée. Ce phénomène est dit : « effet crochet ». Le dosage de plusieurs dilutions de l'échantillon permet d'identifier ce problème. En pratique, ce problème se pose essentiellement pour des hormones dont les concentrations peuvent s'élever considérablement dans certaines situations.

**\*Anticorps interférants avec les dosages** : certains patients produisant des anticorps qui peuvent interférer avec les dosages.

- Il peut s'agir d'autoanticorps dirigés contre l'hormone à doser,
- Ou d'anticorps dirigés contre les anticorps utilisés par le test : le cas de certains patients produisant des Ac antisouris après certaines immunothérapies ou Ac hétérophiles chez des sujets exposés aux animaux.

Dans ces situations, les résultats donnés sont sous-estimés. On évalue la présence de ces anticorps interférants soit par dosage direct soit en mesurant le « pourcentage de récupération » : l'hormone est dosée dans le sérum du patient puis dans un mélange du

sérum et d'une faible quantité connue d'hormone purifiée ; lorsque la différence mesurée est inférieure à la quantité d'hormone purifiée ajoutée, on parle de « récupération » de l'hormone par du sérum du patient.

### **III – 1- Première Observation**

La première patiente, N.F, est âgée de 45 ans qui présente un corticosurréalome non sécrétant stade II selon la classification de l'ENSAT de 2008. Cette tumeur a été découverte en 2010 lors de l'exploration de douleurs aiguës de l'hypochondre droit en rapport avec une cholécystite aiguë. Le scanner révèle donc un incidentalome surrénalien droit dont les caractéristiques scannographiques sont les suivantes : une masse de la surrénale droite, tissulaire, hétérogène de 8 x 6 cm, bien limitée avec des contours nets, une densité spontanée à 15 UH, légèrement rehaussée après injection de produit de contraste passant à 48 UH sans invasion des structures de voisinage.

Les explorations faites en 2010 : bilan hormonal, les marqueurs tumoraux (Tableau 5) ainsi que le bilan d'extension, sont revenus sans anomalies.

Une surrénalectomie droite a été réalisée en Mai 2010 sans incidents notables per ou post opératoire.

L'étude anatomopathologique de la pièce de surrénalectomie, faite dans deux centres différents (Services d'anatomie pathologique CHU Constantine et CHU Annaba), a confirmé le diagnostic de corticosurréalome avec un score de Weiss à 5 et un Ki67 à 8% (Figures 7-9).

Compte tenu du faible risque de récurrences, et tel que recommandé par l'ENSAT (stade II, R0 Ki67<10%), la patiente a bénéficié d'une simple surveillance avec un recul de 4 ans jusque-là, sans qu'aucune récurrence locorégionale ou à distance ne soit détectée. Les dernières explorations faites en Mai 2014 sont revenues sans anomalies (Tableau 5).



**Figure 7: Index de prolifération cellulaire Ki 67 de 8% (G X 100)**

Photographie gracieusement empruntée du Pr BEDDAR

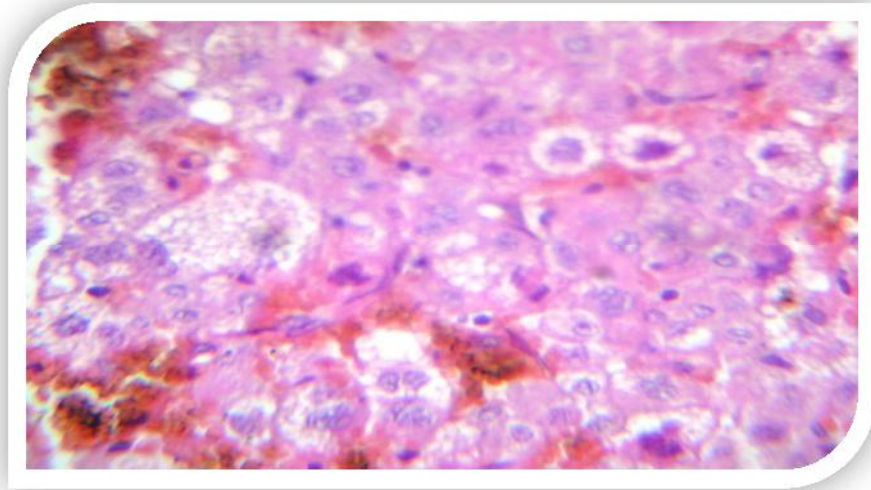
Service d'anatomie pathologique CHU Benbadis – Constantine.



**Figure 8 : Aspect microscopique du corticosurréalome (HE G X 40)**

Photographie gracieusement empruntée du Pr BEDDAR

(Service d'anatomie pathologique CHU Benbadis – Constantine)



**Figure 9 : Immunohistochimie avec Positivité intense et diffuse à la synaptophysine. (G X 40)**

Photographie gracieusement empruntée du Pr BEDDAR

(Service d'anatomie pathologique CHU Benbadis – Constantine)



**Tableau 5 :** Résultats du bilan biologique chez la première patiente avant et 4 ans après la chirurgie du corticosurréalome

Paramètre biologique	Résultats des explorations en Mai 2010	Résultats des explorations en Mai 2014	Valeurs normales
Natrémie (Meq/l)	137	141	135-145
Kaliémie (Meq/l)	3,9	4.1	3,5-5
Glycémie à jeun (g/l)	0,95	1.26	0,7-1,1
Urée sanguine (g/l)	0,25	0.19	0,15-0,45
Créatininémie (mg/l)	7	5	6-12
Acide urique (g/l)	51	46	30-60
Cholestérol total (g/l)	1,55	1.95	1,2-2,2
HDLc (g/l)	0,51	<b>0.28</b>	0,4-0,6
Triglycérides (g/l)	1,2	0.98	1-1,7
TGP /ALAT (UI/l)	25	39	10-35
TGO / ASAT (UI/l)	31	34.3	12-30
GGT (UI/l)	26	18	10-35
PAL totales (UI/l)	100	121	20-150
BRB t (mg/l)	5	7.5	0-10
Albuminémie (g/l)	45	41	35-45
Calcémie (mg/l)	90	<b>95-99-101</b>	80-105
Phosphorémie (mg/l)	25	<b>28-34</b>	25-45
Calciurie des 24h (mg/l)	100	108.6	< 300
GR (elts x 1M/mm3)	5,2	4.17	4-10
Hb (g/dl)	13,0	12.6	13-15
VGM (fl)	89	88.4	80-100
CCMH (g/dl)	32	34.2	27-32
GB (elts x 1000/mm3)/ formule leucocytaire	9	10.37, formule normale	4-10
Plaquettes (elts x 1000/mm3)	350	256	125-450
TSH (µUI/ml)	2,01	2,5	0,3-4
FT4 (pmol/l)	15,6	13.8-15.7	9-19
FT3 (pmol/l)	4,98	4.36-6.30	3-6
Anticorps anti-TPO (UI/l)		négatifs	< 35
Anticorps anti-TG (UI/l)		négatifs	< 35
PTH intacte 1-84 (pg/ml)	<b>45</b>	<b>62-88</b>	20-65
Prolactinémie (ng/ml)		<b>3.3</b>	10-25
LH (m UI/ml)		<b>2.36</b>	<b>15-54 (menopause)</b>
FSH (m UI/ml)		<b>4.5</b>	<b>20-150</b>
ESTRADIOL (pg/ml)		<b>12</b>	<b>&lt; 20</b>
Cortisol plasmatique de base à 8h (µg/dl)	15,02	13.18-16.76	3 -19
CLU des 24h (µg/24h)	29	32.15	10 -90
ACTH de base à 8h (pg/ml)	20,5	33.9-37	12-45
Cortisol après freinage minute (µg/dl)	<b>1,1</b>	<b>0.1</b>	<b>&lt; 1,8</b>
Cortisol après freinage faible (µg/dl)	<b>0,9</b>	<b>0.6</b>	<b>&lt; 1,8</b>
Testostéronémie matinale (ng/ml)	0,5	0.419	0,2-0,8
s DHEA (µg/dl)	<b>85</b>	<b>78.2</b>	<b>60- 690</b>
IGF1 (ng/ml)		<b>35.5</b>	<b>100-350</b>
Métanéphrines plasmatiques (ng/ml)	12	NF	73
Normétanéphrines plasmatiques (ng/ml)	30	NF	84

### **III – 2 – Deuxième observation**

La patiente B.F est âgée de 45 ans a présenté en 2005 de manière brutale des signes de virilisation avec apparition d'un hirsutisme important, une aménorrhée secondaire, et un morphotype masculin. Les explorations n'ont été réalisées que trois ans plus tard, où une masse abdominale volumineuse de 18.7 x 12.5 cm comprimant les structures du tube digestif dans l'appartenance a été difficile à démontrer est retrouvé à la TDM, passant à 26 x 16 x 14cm en 6 mois d'intervalle.

L'intervention chirurgicale, sans exploration hormonale préalable a été réalisée en février 2008. Les résultats anatomo-pathologiques sont revenus en faveur d'un phéochromocytome surrénalien malin.

Cependant, la masse est toujours évolutive (nodule surrénalien de 2cm, 1an après la chirurgie, puis passant à 5 x 4.6cm à 18mois et 9 cm à 24 mois puis 21cm de diamètre) associée à l'aggravation de la symptomatologie clinique (aggravation rapide de l'hirsutisme, hypotrophie des glandes mammaires, hypertrophie clitoridienne, troubles du cycle...).

La TDM de contrôle la plus récente retrouve une volumineuse masse retro et intra péritonéale de 32 x 16.4 x 17.8 cm avec un important effet de masse sur les structures intra abdominales et thoraciques + métastases pariétales + multiples adénopathies mésentériques la plus volumineuse mesure 26 x 14cm.

La reprise chirurgicale n'a pu être réalisée vu l'état d'envahissement de la masse. Une exérèse de la partie extériorisée de la paroi abdominale a confirmé la nature corticosurrénalienne et non médullaire de ce processus tumoral.

#### **Les explorations biologiques réalisées en Avril 2014:**

##### **Bilan standard:**

Na<sup>+</sup> : 135 meq/l

K<sup>+</sup> : 4.4 meq/l

Glycémie à jeun : 0.64 g/l

HGPO : glycémie après une heure: 2.85g/l, glycémie 2H : 1.42g/l

Triglycérides: 2,2 g/l , Cholestérol: 2,5 g/l

Bilan rénale : Créatininémie : 7 mg/l urée : 0,3 g/l

Bilan phosphocalcique : Calcémie: 93 mg/l, albumine : 42 g/l Phosphorémie: 32 mg/l

Bilan Hépatique : TGO: 69 ui/l TGP: 23 ui/l Gamma GT: 45ui/l  
FNS: HGB: 13.4g/dl GB: 4.70 plaquettes : 432  
TP: 68%

**Les marqueurs tumoraux:**

ACE : 3ng/ml (valeur normale VN<5)  
ANTIGENE CA 125 : 233 UI/ml très élevés  
ANTIGENE CA15-3: 31.5ui/ml très élevés

**BILAN HORMONAL:**

**Axe thyroïdienne :** normal

TSH : 2.7 mUI/ml (VN 0,35 - 4,94)  
FT3: 2.33 pmol/l (VN 2,62 - 5,70)  
FT4: 13.88 pmol/l (VN 9 - 19)

**Axe corticotrope :** hypercorticisme non freinable

Cortisol a 8h : 33µg/ml (VN 3 - 19)  
ACTH <1pg/ml ( 12- 45)  
CLU : non fait  
Freinage minute : cortisol non freiné à 22.7µg/ml  
Freinage faible : cortisol non freiné à 20µg/ml

**L'axe gonadotrope :** déficit gonadotrope

FSH : 0.06 Mui/l  
LH : 0.04 Mui/l  
Œstradiol : 83pg/ml

**Sécrétion des androgènes :**

Taux de testostérone : 4.8ng/ml élevé  
SDHEA > 27µmol/l (0.6 - 6.9) élevé  
17OHProgestérone, Δ4 androsténédione : non faits par manque de réactifs

**Secrétions des catécholamines :** normaux à 2 reprises

Metanéphrines plasmatiques : 26ng/l (VN < 73)  
Normétanéphrines plasmatiques : 84ng/ml (VN< 84)



# DISCUSSION

### IV – Discussion

Le corticosurréalome est une tumeur rare, avec une incidence de 1 à 2 nouveaux cas/million d'habitants/an, intéressant principalement les enfants avant l'âge de 5 ans et les adultes de la quarantaine. Il s'agit d'une tumeur gravissime, puisque son pronostic reste redoutable, dans la plupart des séries la survie à 5 ans ne dépasse pas 45 % [1-10].

Nous avons colligés en 6 mois, deux patientes âgées de 45 ans présentant un CC, rejoignant les données communiquées récemment par une équipe Algéroise disposant de la plus grande cohorte nationale [22]. En effet, en 10 ans les auteurs ont colligé 40 cas, ce qui correspond à une incidence moyenne de 4 cas par an. A noter que cette équipe draine des patients de tout le territoire national. L'âge moyen au diagnostic dans cette série était de 43 ans [22].

Les circonstances de découverte du corticosurréalome peuvent être soit :

- à l'occasion de signes d'hypersécrétion hormonale : syndrome de cushing clinique (par hypersécrétion de glucocorticoïdes), hypertension et hypokaliémie (hypersécrétion de minéralocorticoïdes), signes de virilisation chez la femme (en rapport avec une hypersécrétion d'androgènes).
- Il peut s'agir d'une surprise à l'examen d'une pièce anatomo-pathologie d'un adénome surrénalien paraissant bénin aux explorations biologiques et morphologiques.
- ou bien fortuitement : c'est le cas des incidentalomes surrénaliens, situation de plus en plus fréquente devant la généralisation de l'utilisation de l'imagerie médicale.
- Dans les cas que nous avons rapportés, le diagnostic de CC était porté lors de l'étude de la pièce de surrénalectomie pour un incidentalome, alors que pour le deuxième cas, le diagnostic était suspecté devant des signes cliniques et biologiques de sécrétion multiples, confirmé par l'étude anatomopathologique.

Le signe clinique qui doit faire craindre la malignité est la rapidité d'installation d'un syndrome de Cushing et/ou de signes de virilisation chez une femme ou de féminisation chez un homme [50]. Environ un tiers des tumeurs virilisantes représente des tumeurs malignes.

Par ailleurs, lorsque la tumeur est volumineuse associée à des douleurs lombaires, fièvre, anorexie et amaigrissement, ces signes cliniques orientent vers la malignité, ce qui représente 10 % des CC [51].

Environ 60 % des corticosurrénales sont sécrétants : cortisol (30 %), androgènes (20 %), oestrogènes (10 %), sécrétion mixte (35 %).

Les explorations biologiques sont généralement guidées par la clinique sauf pour le cas des incidentalomes surrenaliens où les dosages biologiques hormonaux sont systématiques.

Dans la série Algéroise, les CC étaient sécrétant dans 75% des cas et non sécrétant dans 25% des cas. L'hypersécrétion du cortisol seul était notée dans 33% des cas et celle des androgènes seuls dans 7% des cas. La sécrétion était mixte androgéno-cortisolique dans 37% des cas [67].

Toutefois, l'**absence de signe clinique évocateur de syndrome de Cushing** ne doit pas faire écarter ce diagnostic. En effet, des anomalies subtiles de la sécrétion du cortisol peuvent exister bien avant l'installation des signes cliniques. Le dépistage d'une hypersécrétion de cortisol peut se faire par un test de freination à la dexaméthasone minute complété par un freinage faible en cas d'anomalies.

Le **corticosurrénales malin** a comme caractéristique de sécréter très souvent des précurseurs du cortisol. L'élévation du taux plasmatique de **sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHA)** est aussi un argument majeur pour le caractère malin de ces tumeurs. Le cas de la deuxième patiente où les taux de SDHEA étaient très élevés.

Par ailleurs, les CC sont le plus souvent sporadiques. Ils sont rarement familiaux, associés à d'autres néoplasies endocriniennes tel que les NEM de type 1.

Le cas de la première patiente, N.F. qui présente un **corticosurrénales malin de découverte anatomo-pathologique avec un score de WEISS à 5/9**, et un marqueur prolifératif **Ki 67 à 8%** :



- Il s'agissait au départ d'un **incidentalome surrénalien** droit **non sécrétant** aux explorations hormonales, de 8 cm d'allure malin à la radiologie.
- Bilan d'extension en 2010 était négatif, tumeur classé : **stade 2 (T2 N0 M0)**
- La réévaluation actuelle ne retrouve pas de stigmates d'évolutivité clinique ou **biologique**, ni même radiologiques.
- Il s'agit probablement d'un **corticosurréalome rentrant dans le cadre d'une Néoplasie Endocrinienne Multiple type 1** devant le contexte de :
  - ✓ Selle turcique vide secondaire à une nécrose d'un **adénome hypophysaire**, compliquée d'une insuffisance antéhypophysaire avec un déficit thyroïdienne, gonadotrope et probablement somatotrope et lactotrope, l'axe corticotrope est respecté aux explorations de base.
  - ✓ Une **hyperparathyroïdie** normo-calcémique asymptomatique : exploration des causes secondaires en cours (dosage de la vitamine D) et scintigraphie parathyroïdienne
  - ✓ Contexte familial de chirurgie cérébrale, digestive et d'aménorrhée secondaire.
- Une étude génétique est en cours (analyse du gène MEN 1) dans le service de la génétique de CHU Benbadis – Constantine.
- Le pronostic est à priori favorable devant : le stade (2), l'exérèse complète de la tumeur, le Ki67 < 10%, le caractère non sécrétant, et l'évolution (absence de métastases après 4 ans).

Le cas de la deuxième patiente B.F est plus péjoratif, illustrant le tableau habituel du corticosurréalome de pronostic sombre. Il s'agit d'un corticosurréalome sécrétant des androgènes et des glucocorticoïdes responsable d'un tableau dominant de virilisation chez la patiente sans syndrome de Cushing clinique mais avec un syndrome de masse intrabdominale important en rapport avec le processus volumineux et extensif, classé stade IV : T4N1M1 selon ENSAT.

La prise en charge thérapeutique de cette patiente est d'autant plus compliquée que la reprise chirurgicale était refusée devant le volume de la masse ainsi que la non disponibilité dans nos structures sanitaires du Mitotane.

Les deux cas de CC présentés ici, illustrent parfaitement la présentation polymorphe des CC que ce soit sur le plan clinique ou biologique, des formes asymptomatiques sans sécrétion hormonale identifiable aux dosages de routine jusqu'aux formes les plus bruyantes sur le plan clinique avec une sécrétion panaché d'hormones surrénaliennes. De même, les CC peuvent être sporadiques, le cas de la 2<sup>ème</sup> patiente, ou bien familiaux rentrant dans le cadre de NEM de type 1 en particulier, le cas de la 1<sup>ère</sup> patiente, d'où la nécessité d'un complément par une enquête familiale et génétique.



# CONCLUSION

### V – Conclusion

Le corticosurréalome est une tumeur rare et gravissime, son potentiel malin est très élevé caractérisé par un profil sécrétoire variable majorant sa morbimortalité du fait des nombreux effets systémiques délétères des différentes sécrétions hormonales.

Les deux cas de CC discutés ici, illustrent parfaitement la présentation polymorphe des CC sur le plan clinique et biologique, allant des formes asymptomatiques sans sécrétion hormonale identifiable jusqu'aux formes les plus bruyantes avec une sécrétion panaché d'hormones surrénaliennes.

De même, les CC peuvent être sporadiques, ou bien familiaux rentrant dans le cadre de NEM de type 1 en particulier, d'où la nécessité d'un complément par une enquête familiale et génétique.

La prise en charge thérapeutique doit être multidisciplinaire, mais reste néanmoins délicate du fait du diagnostic souvent tardif au stade de métastase associé aux comorbidités en rapport avec les sécrétions hormonales de la tumeur.



# BIBLIOGRAPHIE

### **Bibliographies**

- 1- Tacon L, Prichard R, Soon et al. Current and Emerging Therapies for Advanced Adrenocortical Carcinoma. *The Oncologist*. 2011; 16: 36–4.
- 2- NIH. State-of-the-science statement on management of the clinically in apparent adrenal mass(“incidentaloma”).*NIH Consens States ci Statements*. 2002;19:1–25.
- 3- Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: Clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 2027–2037.
- 4- Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer*. 1993; 72: 3145–3155.
- 5- Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB et al. Adrenocortical carcinoma: Clinical and laboratory observations. *Cancer*. 2000; 88: 711–736.
- 6- Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG et al. Management of patients with adrenal cancer: Recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer*. 2005; 12:667–680.
- 7- Luton JP, Cerdas S, Billaud L et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med*. 1990; 322: 1195–1201.
- 8- Icard P, Louvel A, Chapuis Y. Survival rates and prognostic factors in adrenocortical carcinoma. *World J Surg*. 1992; 16:753–758.
- 9- Icard P, Goudet P, Charpenay C et al. Adrenocortical carcinomas: Surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg*. 2001; 25:891–897.
- 10- Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356:2372–2380.
- 11- Soon PS, McDonald KL, Robinson BG et al. Molecular markers and the pathogenesis of adrenocortical cancer. *The Oncologist* 2008; 13: 548–561.
- 12- Tobias Else. Association of Adrenocortical Carcinoma with Familial Cancer Susceptibility Syndromes. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 351(1): 66–70.
- 13- Ronald R. de Krijger et Thomas G. Papathoma. Adrenocortical neoplasia: evolving concepts in tumorigenesis with an emphasis on adrenal cortical carcinoma variants. *Virchows Arch*. 2012; 460:9–18.

- 14- 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: 2650–2655.
- 15- Leblond P. et al. Le corticosurréalome chez l'enfant : Prise en charge actuelle et perspectives. *Bulletin du Cancer.* 2011 ; 98 : 595-605.
- 16- Berruti A, Baudin E, Gelderblom H et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; 23 (Supplement 7): vii131–vii138.
- 17- Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(12):4551-64.
- 18- DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology.* Philadelphia: Lippincott-Raven ISBN. 2005; 0-7817-4865-8.
- 19- Tabarin A. Adrenal incidentalomas. *Presse Med.* 2014; 4: 393-400.
- 20- Bertagna X. Corticosurréalome et phéochromocytome, particularité de la prise en charge de tumeurs endocrines rares. *Le quotidien du Médecin* 2007 ; 8106.
- 21- Libé R, Bertherat J. Molecular genetics of adrenocortical tumours, From familial to sporadic diseases. *Eur J Endocrinol* 2005 ; 153: 477.
- 22- Ouaksel K.M, Kesri N, Semrouni M. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques du Corticosurréalome malin. 30ème Congrès National de la Société Algérienne d'Endocrinologie et Métabolisme. Le 12, 13 et 14 Juin 2014. Aurassi, Alger. Poster 24.
- 23- Raux – Demay MC. Corticosurrénales : Physiologie et exploration. *Encyclopédie Médico-chirurgicale – Pédiatrie.* 2010 ; 4-107-A 15
- 24- Oudet B, Rigabert J , Young J et al. Physiologie et exploration des sécrétions de cortisol et d'androgènes par la surrénale. *Encyclopédie Médico-chirurgicale – Endocrinologie – Nutrition.* 2010 ; 10-014-810.
- 25- Tissier F. Anatomie, embryologie et histologie des surrénales. *Encyclopédie Médico-chirurgicale – Endocrinologie – Nutrition.* 2007; 10-014-A10.
- 26- Tabarin A, Bardet S, Bertherat J et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. *Ann Endocrinol.* 2008; 69: 487-500.
- 27- Libé R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocr Relat Cancer.* 2007; 14: 13-28.
- 28- Vezzosi D, Bertherat j. Pathogenesis of benign adrenocortical tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24: 893-905.

- 29- Lacroix A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23: 245-259.
- 30- Vezzosi D, Vignaux O , Dupin N et al . Carney complex: Clinical and genetic update. *Ann Endocrinol.* 2010; 71: 486-493.
- 31- Assié G et al. Classification des tumeurs de la corticosurréale : de la Clinique à la génomique. Journée Guéritee, Paris. 25-26 Novembre 2011; 43-52.
- 32- Reynies A, Assié G, Rickman D et al. Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1108-1115.
- 33- Giordano T J, Kuick , Else T et al. Molecular classification and prognostication of adrenocortical tumors by transcriptome profiling . *Clin Cancer Res* 2009; 15: 668-676.
- 34- Gaujoux S, Grabar, Fassnacht M et al. b-catenin activation is associated with specific clinical and pathologic characteristics and a poor outcome in adrenocortical carcinoma. *Clin Cancer Res* 2011 ; 17 : 328-336.
- 35- Lehmann T, Wrzesinski T. The molecular basis of adrenocortical cancer. *Cancer Genet.* 2012; 205:131-7
- 36- Fassnacht M, Libé R, Kroiss M et al. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7: 323–335.
- 37- Hu RM, Han ZG, Song HD, et al. Gene expression profiling in the human hypothalamus-pituitary-adrenal axis and full-length cDNA cloning. *Proc Natl Acad Sci.* 2000; 97: 9543–8.
- 38- Assié G , Auzan C , Gasc J., et al. Steroidogenesis in aldosterone-producing Adenoma revisited by transcriptome analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 6638–49.
- 39- Horvath A, Mathyakina L, Vong Q, et al. Serial analysis of gene expression in adrenocortical hyperplasia caused by a germline PRKAR1A mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 91: 584– 96.
- 40- Stratakis CA, Boikos SA. Genetics of adrenal tumors associated with Cushing's syndrome: A new classification for bilateral adrenocortical hyperplasias. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 3: 748–57.
- 41- Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV et Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine over activity. *Medicine (Baltimore)* 1985: 64; 270–283.



- 42- Varley JM, McGown G, Thorncroft M et al. Are there low-penetrance TP53 alleles? Evidence from childhood adrenocortical tumors *American Journal of Human Genetics* 1999; 65; 995–1006.
- 43- Gicquel C, Gaston V et al. Structural and functional abnormalities at 11p15 are associated with the malignant phenotype in sporadic adrenocortical tumors: Study on a series of 82 tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2559–65.
- 44- Tissier F, Cavard C, Groussin L et al. Mutations of beta-catenin in adrenocortical tumors: Activation of the Wnt signaling pathway is a frequent event in both benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer Res* 2005; 65: 7622–7.
- 45- De Chiara TM, Robertson EJ et al. Parental imprinting of the mouse insulin-like growth factor II gene *Cell* 1991;64: 849–85.
- 46- Tissier F, Louvel A, Grabar S, Hagnere AM et al. cyclin E correlate with malignancy and adverse prognosis in adrenocortical tumors. *Eu J endocrinol* 2004 ;150 :809-17 .
- 47- Sidhu S et al. Comparative genomic hybridization analysis of adrenocortical tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002; 87: 3467–3474.
- 48- Bruno R. Contrôle hormonal de la stéroïdogénèse et tumorigénèse cortico-surrénalienne : Thèse Présentée à l'Université Blaise Pascal Pour l'obtention du grade de docteur d'université 2005 ; 1629 : 47-51.
- 49- Tissier F. Classification of adrenal cortical tumors: what limits for the pathological approach? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010; 24: 877-85.
- 50- Oddeze C, Castinetti F. Pathologies corticosurrénaliennes et exploration des glucocorticoïdes. *Feuillets de Biologie*. 2013; 314 : 35-36.
- 51- Brunt LM, Moley JF. Adrenal incidentaloma. *World J Surg* 2001;25:905-13.-
- 52- Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190:1163-8.
- 53- Tessonnier L., Sebag F., Palazzo FF., Colavolpe C., De Micco C., Mancini J et al. Does 18F-FDG PET/CT add diagnostic accuracy in incidentally identified non-secreting adrenal tumours ? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 2018-25.
- 54- Groussin L, Bonardel G, Silvera 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 ; 94:17-13-22.

- 55-** Ansquer C, Scigliano S, Mirallie E, Taieb D, Brunaud L, Sebag F, et al. 18 F-FDG PET/CT in the characterization and surgical decision concerning adrenal masses : prospective multicentre evaluation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37:1669-78.
- 56-** Zettinig G, Mitterhauser M, Wadsak W, Becherer A, Pirich C, Vierhapper H., et al. Positron emission tomography imaging of adrenal masses: fluoro deoxyglucose and the 11 betahydroxylase tracer (11) C-metomidate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:1224-30.
- 57-** Nicol AM.. Lesion of the adrenal cortex. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1263-71.
- 58-** Tanaka K, Kumano et al. Oncocytic adrenocortical carcinoma. *Urology* 2004; 64: 376.
- 59-** Stum N et al. Runway adrenal cortical sarcomatoid carcinoma: case report and review of literature. *Virchow Arch* 2008; 452:215-9.
- 60-** Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and no metastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 1984; 8:163-9.
- 61-** Wachenfeld C, Beuschlein F, Zwermann O, Mora P, Fassnacht M, Allolio B, et al. Discerning malignancy in adrenocortical tumors: are molecular markers useful ? *Eur J Endocrinal* 2001; 145: 335-41.
- 62-** Fassnacht M et al. limited prognostic value of the International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for Revised TNM classification. *Cancer*. 2009; 115 :243-50.
- 63-** Lee J et al. Open and Laparoscopic adrenalectomy: analysis of the National Surgical Quality Improvement program. *Am Coll Surg*. 2008; 206: 953-9.
- 64-** Bellantone R et al. Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National registring for Adrenal Cortical Carcinoma. *Sugery* 1997; 122: 1212- 8.
- 65-** Harrison B, Baudin E et Fassmach M. Le corticosurréalome : mise au point sur les traitements en 2009. 5èmes journées d'endocrinologie-clinique paris. 2010 ; 71 : 30-37.
- 66-** [http://www.ibl-international.com/media/catalog/product/R/E/RE52611\\_IFU\\_fr\\_Cortisol\\_ELISA\\_V2009\\_09\\_sym.pdf](http://www.ibl-international.com/media/catalog/product/R/E/RE52611_IFU_fr_Cortisol_ELISA_V2009_09_sym.pdf)
- 67-** Adimi A, Kesri N, L. Tahri, Semrouni M. Profil sécrétoire des Corticosurréalomes malins. 30ème Congrès National de la Société Algérienne d'Endocrinologie et Métabolisme. Le 12, 13 et 14 Juin 2014. Aurassi, Alger. Poster 26.



## ملخص

سرطان القشرة الكظرية هو عبارة عن ورم خبيث يتطور على مستوى القشرة الداخلية للغدة الكظرية، يعتبر وربما نادرا جدا بنسبة حالة واحدة في السنة / مليون نسمة، ونسبة انتشاره تصل إلى 4 إلى 12 حالة / مليون نسمة. أورام القشرة الكظرية تعتبر خطيرة ومؤذية جدا، بحيث أن 80 % من الأشخاص الذين يعانون منها يتعرضون إلى انتشار كلي له حتى بعد الاستئصال الجراحي وذلك من 6 إلى 12 شهر بعد العملية. كما أن تشخيص المرض يبقى دائما غير واضح، لأن مرحلة اكتشافه تعتمد على مدة البقاء على قيد الحياة والتي لا تتجاوز عامة 5 سنوات وذلك في 40 % من الحالات. الدراسات التي أجريت توضح وجود أشكال متعددة لهاته الأورام، سواء على المستوى السريري أو البيولوجي بدءا من الاشكال التي تظهر دون إفرازات هرمونية واضحة، وصولا إلى الحالات المعروفة التي تكون مصاحبة لإفرازات هرمونية. هذه الأورام في أغلب الأحيان تكون مكتسبة وفي حالات نادرة تكون وراثية، هذه الخيرة تدخل ضمن نطاق النوع الأول لمتعدد أورام الغدد الصماء والتي تحتاج إلى بحث متواصل وإلى دراسة الحالات المرضية السابقة الموجودة في العائلة. العلاج يبقى في كثير من الأحيان صعب بسبب التشخيص المتأخر لهذا المرض والذي يكون بعد الانتشار الكلي للورم المصاحب للإفرازات الهرمونية المختلفة.

**الكلمات الرئيسية : سرطان القشرة الكظرية – الغدة الكظرية – هرمونات الغدة الكظرية**

## SUMMARY

Adrenal Carcinoma has an estimated incidence of 1–2 new cases per million people per year and a prevalence of 4 – 12 cases per million people.

They are serious tumors, extremely aggressive. 80% of patients develop metastases. Similarly, those having shapes apparently localized with a macroscopically complete surgical resection, develop metastases within 6 to 12 months after surgery. The prognosis is poor, it depends on the stage and the overall 5-year survival rate does not exceed 40%.

The observations discussed the polymorphic presentation of these tumors clinically and biologically, ranging from asymptomatic forms without hormonal secretion to the forms with multiple secretions of adrenal hormones.

The majority of ACCs are sporadic; however, sometimes these malignancies form part of hereditary syndromes such as multiple endocrine neoplasia (MEN) 1. A family genetic study is needed in this cases.

The therapeutic management should be multidisciplinary, but remains difficult because of the often late stage of metastasis at diagnosis. Moreover, a significant number of patients die of hormone-related complications.

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de :  
Master en Biologie Animale

Thème : **Profil sécrétoire des Corticosurrénales suivie en CHU Ben  
Badis Constantine**

Présenté par : **Remane Kelthoum et Zebiri Souad**

### RÉSUMÉ

Les cortico-surrénales, tumeurs malignes épithéliales se développant au niveau de la zone corticale de la surrénale, sont très rares avec une incidence de 1 à 2 cas / an / million d'habitants et une prévalence de 4 à 12 cas par millions d'habitants.

Ce sont des tumeurs graves, extrêmement agressives. 80% des patients développent des métastases. De même, ceux ayant des formes apparemment localisées avec une résection chirurgicale macroscopiquement complète, développent des métastases dans les 6 à 12 mois post opératoires. Le pronostic est sombre, il dépend du stade et globalement la survie à 5 ans ne dépasse pas les 40%.

Les observations discutées illustrent parfaitement la présentation polymorphe de ces tumeurs sur le plan clinique et biologique, allant des formes asymptomatiques sans sécrétion hormonale identifiable jusqu'aux formes les plus bruyantes avec une sécrétion panaché d'hormones surrénaliennes.

De même, ces tumeurs peuvent être sporadiques, ou bien familiales rentrant dans le cadre de Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 en particulier, d'où la nécessité d'un complément par une enquête familiale et génétique.

La prise en charge thérapeutique doit être multidisciplinaire, mais reste néanmoins délicate du fait du diagnostic souvent tardif au stade de métastase associé aux comorbidités en rapport avec les sécrétions hormonales de la tumeur.

Encadré par : Pr K. Benmohammed