



HAL
open science

L'incidentalome surrénalien, étude du statut métabolique et de la fibrinolyse

Julie Thébert

► **To cite this version:**

Julie Thébert. L'incidentalome surrénalien, étude du statut métabolique et de la fibrinolyse. Endocrinologie et métabolisme. 2015. dumas-01283973

HAL Id: dumas-01283973

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01283973>

Submitted on 7 Mar 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**L'INCIDENTALOME SURRENALIEN, ETUDE
DU STATUT METABOLIQUE ET DE LA
FIBRINOLYSE**

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT**

LE 25 JUIN 2015

PAR

Julie THEBERT

Spécialité Endocrinologie

PRESIDENT DU JURY :

Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU

MEMBRES DU JURY :

Monsieur le Professeur Fabien SAINT

Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD

Madame le Docteur Rosalie CABRY-GOUBET

Monsieur le Docteur Luc CIMINO

DIRECTEUR DE THESE :

Madame le Docteur Salha FENDRI

A mon Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Nutrition)

Chef du Service Endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"
(D.R.I.M.E)

Vous m'avez accueilli dans votre service et guidé tout au long de cet internat.

Votre passion pour la médecine et la science est un exemple.

Vous me faites l'honneur de juger et présider cette thèse.

Soyez assuré de ma plus profonde reconnaissance et de mon plus sincère respect.

A mon Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Fabien SAINT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Urologie)

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"
(D.R.I.M.E)

Vous me faites l'honneur de bien vouloir juger cette thèse, malgré la charge de travail qui vous incombe.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A mon Maître et Juge,

Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)

Votre goût de nous transmettre, toujours dans la bonne humeur, vos grandes connaissances dans le domaine de l'Endocrinologie est une chance pour nous, vos internes.

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de toute ma reconnaissance pour votre enseignement et votre disponibilité.

A mon Maître et Juge,

Madame le Docteur Rosalie CABRY-GOUBET

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Cytologie et histologie

Vous avez accepté de juger cette thèse s'éloignant un peu de votre spécialité.

Je vous sais gré de l'accueil que vous m'avez fait et de l'intérêt porté à ce travail.

Je vous exprime mes sincères remerciements et toute ma reconnaissance pour l'enseignement que vous m'avez apporté en Gynécologie.

A mon Juge et Directeur de thèse,

Madame le Docteur Salha FENDRI

Praticien hospitalier

(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)

Vous avez accepté d'être mon Directeur de thèse.

Vous m'avez tant appris durant ces années, je vous remercie infiniment pour vos nombreux conseils et votre grande disponibilité qui nous ont permis de réaliser ce travail.

En espérant que vous accepterez de prolonger ce travail que je souhaiterais avec joie poursuivre à vos côtés.

Veillez accepter de recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A mon Maître et Juge,

Monsieur le Docteur Luc CIMINO

Chef du Service Endocrinologie du centre hospitalier de Saint-Quentin

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Votre dévouement pour fonder des projets d'avenir au sein de votre service, me touche profondément.

Veillez trouver toute ma reconnaissance et l'expression de mon profond respect.

A mes parents, pour leur amour inconditionnel, leur soutien et surtout leur patience lors de ces années de médecine où le stress m'a parfois gagné. A un papa exigeant et attentionné qui m'a toujours poussé vers le haut et à une maman tendre et soucieuse qui savait tempérer les moments difficiles. Merci d'avoir cru en moi, je vous aime !

A Clément, ma tendre moitié, qui a su déborder de gestes d'affection (et de petits plats) pour me soutenir et me rassurer tout au long de ce travail. Sans toi, ma vie ne serait pas la même, je t'aime infiniment.

A mes chers grands-parents, papy-gâteau et mamy-douceur, qui m'accompagne par la pensée chaque jour.

A mes beaux-parents, que je remercie pour leur accueil et leur gentillesse.

A des beaux-frères et belles-sœurs qui déchirent tellement, qu'on passerait bien toutes nos vacances ensemble. Merci à la duchesse Sousou de m'avoir un jour invité à une drôle de soirée. Ah Simon n'est pas un canard ? A Hugo râleur-né avec qui je partage toutes mes discussions de fille. A Céline et Guillaume, toujours prêts pour l'apéro. On a la plus chouette des familles.

A Lucie et mes petits neveux.

A ma Nono, notre complicité et nos longues nuits de révisions. Tu es l'une de mes plus belles rencontres de ces années de médecine.

A Alexis un ami comme on en voudrait tous, **à Alexandre** grand gaffeur si attachant, **à Soso** et nos potins qui ont tempérés la plupart de nos stress partagés, **à Eugénie** et notre plaisir commun de se taquiner (et ce n'est que le début), à tous mes vieux amis que je vois peu mais à chaque fois c'est comme si les années n'avaient pas passées : **Vianney, Alex, Kharl, Kiche, Noémie...**

A tous mes co-internes ou ex-cointernes de spécialité, Hélène et sa belle spontanéité, Claire qui fut mon interne et à accompagner mes premiers pas dans la spécialité, Iléana et son humour, Mathilde et nos difficultés pour communiquer, Sarra et sa douce compagnie depuis le début de l'internat, Franklin et Angie les inséparables, Marine, Ornella, Soumaya et Ahmad (merci pour le petit coup de pouce English)...

A mes autres co-internes, Popo la tornade du désert qui me fait tellement rire, Julien mon ami des pauses café et de la pêche toujours de bon conseil (mais souvent à sens unique...), Aurélie et ses frites, Charline, Alexia, Caroline...

A tous mes chefs, Aurélie, Agnès, Marie, Pelin, Anne-lise, Me Hourdin, Aurore, Mr Chiah j'ai tant appris à vos côtés.

A tout le service d'Endocrinologie d'Amiens, de Beauvais et de Saint-Quentin et aux néphrologues de Beauvais. Vous avez tous contribué à ma formation.

A toute l'équipe du service de Biologie de la reproduction d'Amiens.

A tous les patients que j'ai rencontré et qui m'ont appris tant sur le plan médical qu'humain.

**L'INCIDENTALOME SURRENALIEN, ETUDE
DU STATUT METABOLIQUE ET DE LA
FIBRINOLYSE**

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	5
1. Incidentalomes de la surrénale	5
✚ Définition.....	5
✚ Prévalence.....	5
✚ Problématique.....	6
✚ Etiologies	6
✚ Imagerie conventionnelle	7
✚ Imagerie fonctionnelle isotopique.....	13
✚ Exploration biologique	16
2. Adénomes de la corticosurrénale	18
✚ Adénome cortisolique infraclinique ou syndrome de Cushing infraclinique.....	18
✚ Adénome non sécrétant ou non fonctionnel	20
✚ Prise en charge chirurgicale.....	21
✚ Evolution et suivi en cas d'abstention chirurgicale	23
3. Adénome surrénalien et syndrome métabolique	25
✚ Hyperinsulinisme compensatoire et insulino-résistance.....	25
✚ Hypercortisolisme local associé au syndrome métabolique	26
✚ Pathogénie des adénomes surrénaliens : autres mécanismes évoqués.....	27
4. Insulino-résistance et fibrinolyse	28
✚ Système fibrinolytique.....	28
✚ Système hémostatique.....	29
✚ Syndrome métabolique et adénome surrénalien, facteur d'hypofibrinolyse et hypercoagulabilité	30
✚ Hypercoagulabilité et hypofibrinolyse, facteurs de morbidité et mortalité cardio-vasculaire	34
✚ Incidentalome surrénalien, lié aux évènements cardio-vasculaires	34
5. Justification de notre étude	35

II.	MATERIEL ET METHODES	36
1.	Population étudiée	36
2.	Critères d'inclusion	36
3.	Critères d'exclusion.....	36
4.	Protocole d'étude	36
	a. Evaluation clinique	36
	b. Evaluation biologique.....	37
	c. Evaluation morphologique	37
5.	Valeurs normales et méthodes de dosage des paramètres biologiques	38
6.	Analyse statistique	39
III.	RESULTATS	40
1.	Evaluation clinique, hormonale, métabolique et de la fibrinolyse de la population de porteurs d'un adénome surrénalien non sécrétant	40
2.	Comparaison de la population de porteurs d'un adénome surrénalien non sécrétant, en fonction de la taille de l'adénome	42
3.	Comparaison de la population de porteurs d'un adénome surrénalien non sécrétant, en fonction de l'association ou non avec un syndrome métabolique.....	44
4.	Etude corrélative.....	46
IV.	DISCUSSION	48
V.	CONCLUSION	58
VI.	LIMITES	59
VII.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	60

LISTE DES ABREVIATIONS

17-OHP : 17 hydroxyprogestérone
ACIC : adénome cortisolique infraclinique
ACTH : adrenocorticotropin hormone
c/d : couché/debout
CLU : cortisol libre urinaire
DOC : désoxycorticostérone
F : femme
Fm : femme ménopausée
H : homme
HbA1c : hémoglobine glyquée
HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale
HMBS : hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales
HPLC : haute performance liquide chromatographie
HTA : hypertension artérielle
IRM : imagerie par résonance magnétique
MN : métanéphrines
NMN : normétanéphrines
PAI : inhibiteur de l'activateur du plasminogène
Phase f : phase folliculaire
Phase l : phase lutéale
RIA : radio-immuno-assay
SDHEA : sulfate de déhydroépiandrostérone
TAD : tension artérielle diastolique
TAS : tension artérielle systolique
TDM : tomodensitométrie
TEBG : testosterone-estradiol binding globulin
t-PA : activateur du plasminogène tissulaire
UH : unités Hounsfields

I. INTRODUCTION

1. Incidentalomes de la surrénale

✚ Définition

L'incidentalome surrénalien est une masse surrénalienne découverte fortuitement, au cours d'une imagerie abdominale non motivée par l'exploration d'une pathologie surrénalienne [1]. Son incidence est en perpétuelle augmentation, compte tenu des performances accrues des techniques d'imagerie et de la multiplication de leurs indications [2].

✚ Prévalence

La prévalence de l'incidentalome surrénalien est variable dans la littérature selon le critère de taille retenu comme potentiellement délétère, le seuil retenu est souvent de plus d'un centimètre de grand axe. Pour certains auteurs, cette prévalence atteint jusqu'à 4,2% de la population générale bénéficiant d'un scanner abdominal [3] ; elle est plus élevée lors des nécropsies. Dans un rapport de 25 séries, la prévalence globale d'adénomes surrénaliens pour 87 065 autopsies était de 6% (intervalle de 1 à 32 %) [4]. Cette prévalence semble augmenter avec l'âge (*figure 1*), l'existence d'une obésité, d'un diabète ou d'une hypertension artérielle [4, 5, 6]. La probabilité de trouver un adénome surrénalien fortuitement par scannographie chez un patient entre 20 et 29 ans serait d'environ 0,2% ; par rapport à environ 7% chez un patient de plus de 70 ans [4].

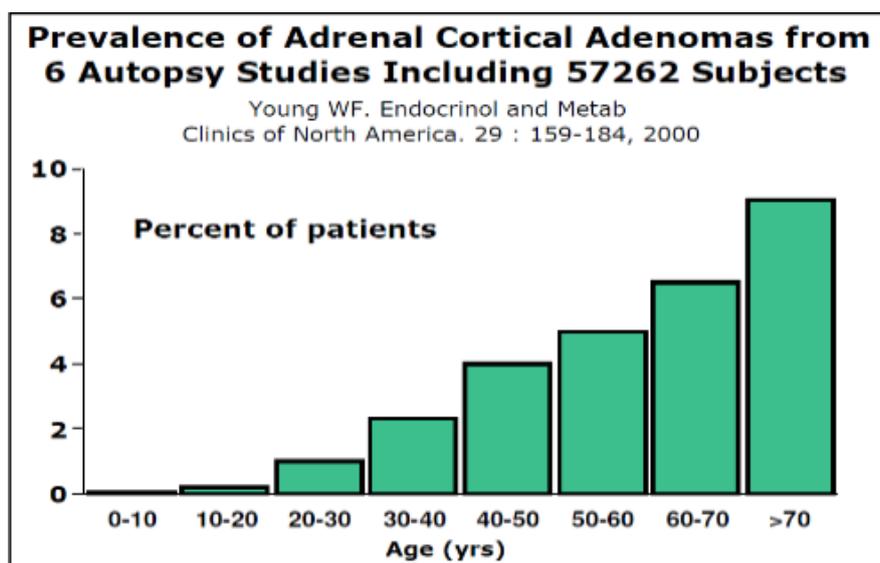


Figure 1 : Prévalence des adénomes surrénaliens, en fonction de l'âge.

Problématique

L'histoire naturelle des tumeurs surrenaliennes n'est que partiellement connue [5]. La littérature, par manque d'étude prospective randomisée de grande ampleur, ne définit pas une prise en charge médicale « basée sur les preuves », notion clairement évoquée par les rédacteurs Nord-Américains du consensus du NIH [7]. Les principaux problèmes que pose la découverte d'un incidentalome surrenalien sont : les indications d'exérèse chirurgicale et les modalités de surveillance en cas d'abstention chirurgicale. L'indication opératoire est principalement conditionnée par la nature de la lésion, qui justifie de réaliser un bilan étiologique préalable : l'exérèse chirurgicale n'étant impérative qu'en cas de tumeur sécrétante et plus particulièrement de phéochromocytome ou de carcinome primitif. En ce qui concerne les tumeurs bénignes pauci-sécrétantes ou non sécrétantes, leur prise en charge est encore très débattue : prise en charge chirurgicale ou conservatrice ?

Etiologies

La nature des incidentalomes surrenaliens est multiple et difficile à préciser tant leur fréquence varie selon l'environnement dans lequel les patients ont été explorés (environnement endocrinologique, oncologique, chirurgical...). Toutefois une estimation de la répartition de leur nature a été établie à partir de séries multicentriques d'envergure, menées dans un environnement médical [5, 8, 9, 10]. Tabarin.A [1], a répertorié l'ensemble des étiologies des incidentalomes surrenaliens en effectuant une compilation de la littérature incluant 3868 patients issus de séries non chirurgicales (*tableau 1*).

Dans environ 4,4 % des cas, il s'agit d'une tumeur cortico-surrenalienne maligne et dans 2,2 % d'une métastase [5]. Dans les autres cas, ce sont des tumeurs bénignes soit hypersécrétantes nécessitant le plus souvent une approche chirurgicale [1] (7,9 % d'adénomes cortisoliques infracliniques ou ACIC ; 5,6 % de phéochromocytomes ; 1,2 % d'adénomes de Conn [5]) ; soit non sécrétantes ou non fonctionnelles dans 71 % des cas [5].

Tableau 1 : Etiologies des incidentalomes surrenaliens, d'après Tabarin.A.

Etiologies des incidentalomes surrenaliens
Tumeurs corticales
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adénome <ul style="list-style-type: none"> - Non sécrétant (71%) - Pauci-sécrétant ou infraclinique (7,9%) - Adénome de Conn (1,2%) ▪ Hyperplasie nodulaire (dont bloc enzymatique en CYP21) ▪ Carcinome primitif surrenalien (4,4%)
Tumeurs médullaires
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Phéochromocytome (5,6%) ▪ Ganglioneurome, ganglioneuroblastome, neuroblastome
Autres tumeurs surrenaliennes (8%)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Myélolipome ▪ Lipome ▪ Lymphome, hémangiome, angiomyolipome, hamartome, liposarcome, myome, fibrome, neurofibrome, tératome ▪ Kystes et pseudo-kystes ▪ Hématome et hémorragie ▪ Infections, granulomatoses (dont tuberculose) ▪ Métastases (2,1%), lymphomes, leucémies
Masses extra-surrenaliennes
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diverticules digestifs ▪ Queue du pancréas ▪ Kystes et tumeurs du rein ▪ Rate accessoire ▪ Lésions vasculaires

Imagerie conventionnelle

La découverte fortuite d'une image surrenalienne anormale au cours d'un examen tomodensitométrique réalisé après injection, le plus souvent avec un délai de 60 à 90 secondes (temps précoce ou portal), impose de refaire des coupes multiples et fines de 3 à 5 mm d'épaisseur sans injection, pour caractériser l'incidentalome surrenalien. L'imagerie a un rôle majeur dans l'enquête étiologique d'un incidentalome surrenalien puisqu'une faible minorité seulement sera opérée et conduira à un diagnostic formel par l'analyse anatomo-pathologique. La tomodensitométrie est l'examen de choix pour explorer les surrenales, en particulier pour étudier une pathologie tumorale.

Trois lésions sont d'aspect typique avec diagnostic facile en imagerie TDM ou IRM [1, 11]:

- **le myelolipome** : tumeur bénigne rare constituée de tissu adipeux et hématopoïétique. Au scanner, zones graisseuses hypodenses (se caractérisant par une densité spontanée au scanner très basse entre -30 et -115 UH) avec calcifications dans 20 % des cas, inconstamment encapsulées au sein d'une masse surrénalienne. A l'IRM, ces zones apparaissent en hypersignal T1 et T2.
- **le kyste surrénalien** : présente une densité liquidienne ou pseudo-liquidienne (entre 0 et 20 UH), avec calcifications périphériques et paroi fine (<3 mm) confirmant la bénignité de la lésion. L'élément caractéristique est l'absence complète de rehaussement après injection de produit de contraste. Il apparaît en hyposignal T1 et hypersignal T2 à l'IRM.
- **l'hématome surrénalien** post-traumatique (sur thrombose veineuse, hypotension, stress, sepsis ou syndrome des anti-phospholipides) : en phase aiguë, la densité spontanée est élevée (entre 50 et 60 UH) mais décroît en quelques heures. En revanche à l'IRM il persiste un hypersignal T1 et T2 confirmant la présence de méthémoglobine. En phase chronique, il faudra éliminer une tumeur ayant saigné ; les critères en faveur d'un hématome simple sont l'absence de rehaussement après injection de produit de contraste et l'hypersignal en T1 et/ou en T2 en périphérie de la masse.

Critères en scannographie pour les autres tumeurs :

le diagnostic va reposer sur un faisceau d'arguments basé sur plusieurs critères d'imagerie, permettant de différencier les adénomes corticosurrénaux bénins des carcinomes primitifs, phéochromocytomes et métastases. Les adénomes au contenu cellulaire lipidique ont une faible densité spontanée au TDM, ce qui est un critère majeur qui vise à les différencier des tumeurs malignes. Bien que la plupart des séries publiées soient rétrospectives et non contrôlées avec une reproductibilité non évaluée, leurs résultats sont cependant concordants et permettent d'identifier des critères TDM de bénignité, utilisables en pratique courante.

La classification entre adénome et lésion non adénomateuse se fonde sur trois critères, d'après l'analyse scannographique :

1) La taille : la proportion de cancers est inférieure à 2 % si la taille est de moins de 4 cm, égale à 6 % entre 4 et 6 cm, supérieure à 25 % si plus de 6 cm [7]. Barzon.L, à partir de 1322 tumeurs répertoriées sur plusieurs revues de la littérature [9, 12-17], établit un ratio bénignité/malignité de 5 pour 1 quand la tumeur est supérieure à 3 cm et de 3 pour 1 quand elle est supérieure à 4 cm ($P < 0.001$), (figure 2).

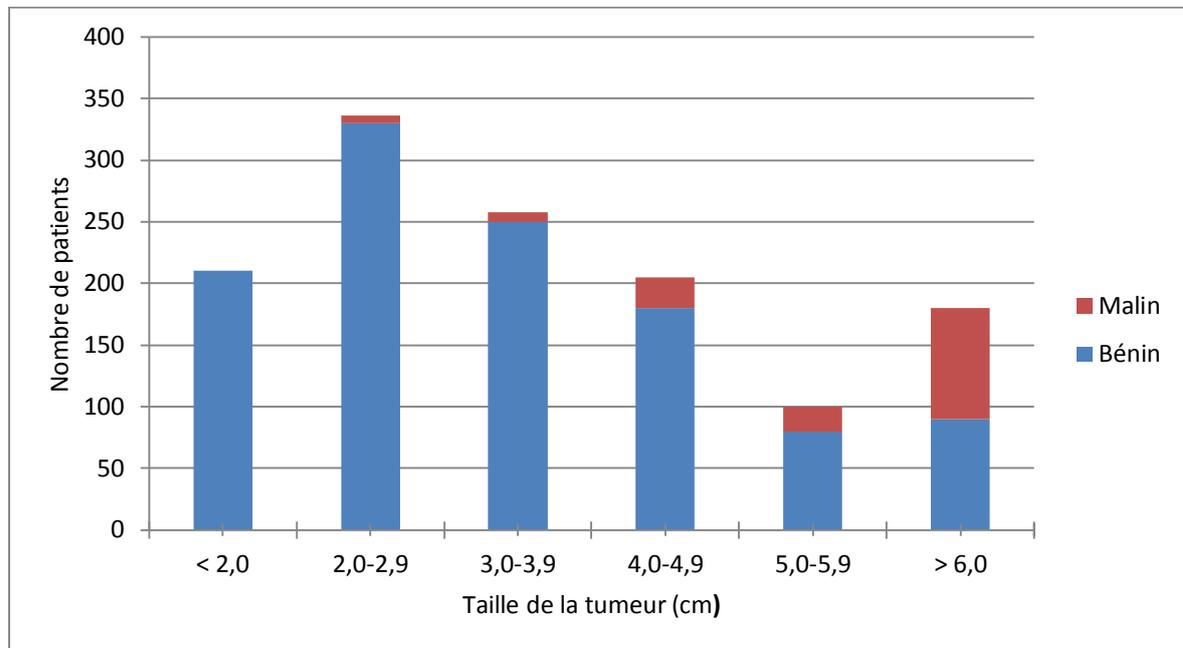


Figure 2 : Répartition entre malignité et bénignité en fonction de la taille tumorale, sur 1322 patients présentant un incidentalome surrénalien, d'après une revue de la littérature reprise par Barzon.L [5], et faisant référence à plusieurs études [9, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

Le critère de taille présente des inconvénients puisqu'il dépend du niveau de coupe (mesure du plus grand diamètre de la masse), et qu'il existe des tumeurs malignes de petites tailles, souvent ce sont des métastases qui sont dans 75 % des cas inférieures à 4 cm [18] (pour un seuil de 4 cm la sensibilité de malignité est de 93 % mais la spécificité de 42 %, comme en témoigne l'étude multicentrique comportant 1004 patients, menée par Mantero.F et al [8]). L'évolution de la taille est aussi à prendre en compte ; une tumeur est évolutive et donc à risque de malignité si elle augmente de 1 cm en 1 an [5].

2) La densité spontanée : 70 % des adénomes ont un contenu élevé en lipides facilement identifiable en scannographie. Les données spectroscopiques de l'étude de Leroy-Willig.A et al [19], objectivent un pourcentage moyen de lipides *in vivo*, parmi 15 adénomes, de 13 % comparé à 3,5 % pour les corticosurréalomes (données confirmées *in vitro*). Cette étude

concluait que les masses de plus de 20 mm contenant plus de 10 % de lipide pouvaient être considérées comme bénignes.

L'analyse scannographique sans injection de produit de contraste est une technique fiable, permettant d'identifier de façon formelle les adénomes riches en lipides, par la mesure de la densité spontanée. Suite à une méta-analyse reprenant les résultats de différentes études [20-30], réalisée par Boland.GW et al [30] : une densité spontanée inférieure à 10 UH a été définie comme le seuil le plus performant pour différencier les adénomes corticosurrénaux riches en lipides (*Tableau 2*). La spécificité est excellente de 98%, mais non de 100 % rappelant donc qu'il peut exister de façon probablement exceptionnelle des tumeurs malignes avec une densité spontanée basse. Par contre la sensibilité de 71% est plus faible, expliquée par l'existence d'authentiques adénomes du cortex surrénalien pauvres en lipides intracellulaires qui nécessitent un complément d'analyse radiologique.

Tableau 2 : résultats des études ayant évaluées les performances du scanner sans injection de produit de contraste, pour le diagnostic d'adénome.

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

*Data calculées à partir des séries précédentes [30].

3) L'étude du rehaussement tardif (à 10-15 minutes) après injection qui permet de calculer le « wash-out » absolu et relatif : est utile pour les 30 % d'adénomes pauvres en lipides qui ont une densité spontanée supérieure à 10 UH. Le « wash-out » correspond à la vitesse de relargage du produit de contraste iodé par la tumeur, qui est plus rapide pour les adénomes que pour les lésions non adénomateuses [30]. Le « wash-out » est plus important après injection et est indépendant du contenu lipidique des adénomes, ce qui rend cette technique complémentaire de la simple mesure de densité sans injection (*figure 3*). Les mesures de densité sont réalisées sur la même zone que sur les coupes sans injection et selon les mêmes principes. Les valeurs mesurées sont le pourcentage du « wash-out » absolu (WA) calculé par l'équation : $WA = [P - R / P - S] \times 100$ ou P est la densité à 60-90 sec (temps précoce), R la densité à 10-15 min (temps tardif) et S la densité spontanée. Le calcul du « wash-out » relatif (WR) n'impose pas de connaître la valeur de la densité spontanée $WR = P - R / P \times 100$, et a donc l'avantage de pouvoir être réalisé sur un examen réalisé uniquement après injection. Les différentes séries publiées (*Tableau 2*) permettent de retenir les valeurs minimales de 40% pour le « wash-out » relatif (sensibilité de 96%, spécificité de 100%) et de 60% pour le « wash-out » absolu (sensibilité de 87%, spécificité entre 92-96 %) pour pouvoir affirmer le diagnostic d'adénome [1, 31].

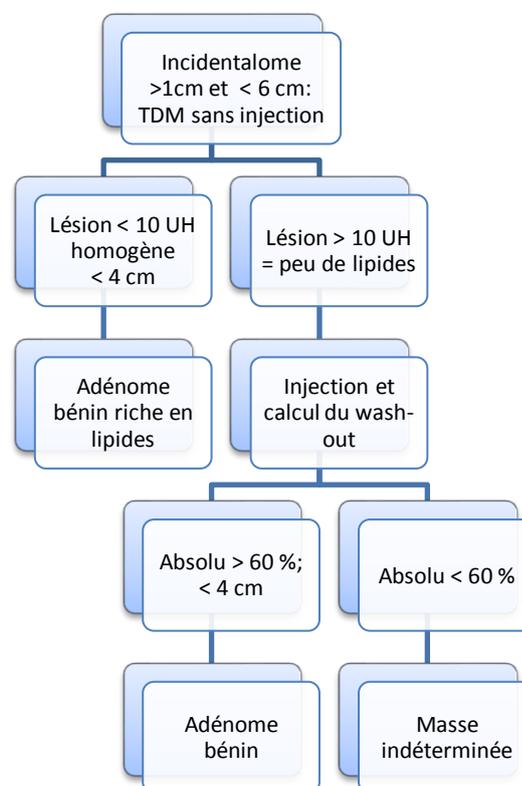


Figure 3 : stratégie diagnostique et pronostic en fonction de l'analyse densitométrique [1].

Malgré cette stratégie, il a déjà été rapporté des phéochromocytomes (au contenu lipidique) avec des densités spontanées inférieures à 10 UH et « wash out » absolu supérieur à 60% [32, 33] ; l'imagerie ne peut donc pas seule écarter le diagnostic de phéochromocytome avant une biopsie ou une intervention.



a. Densité spontanée: 17 UH ; b. Densité portale: 107 UH ; c. Densité tardive: 44 UH.

Figure 4 : TDM sans et avec injection intraveineuse : adénome cortical pauvre en lipide (densité spontanée à 17 UH). Wash-out 70 %. *Source : A.Tabarin.*

Une étude récente a évalué l'intérêt du scanner dit de perfusion précoce avec « premier passage » ; permettant d'évaluer la vascularisation entre 6 et 55 secondes après injection de produit de contraste. La mesure du volume sanguin permettrait de différencier métastases et adénomes corticosurrénaux présentant une plus grande densité de micro-vaisseaux. Il s'agit d'une première étude réalisée avec de petits effectifs, avec deux types histologiques (adénomes versus métastases), nécessitant d'être confirmée par des travaux de plus grande ampleur [34].

Critères en Imagerie par Résonance Magnétique: le signal des lésions surrénales découvertes à l'IRM est peu discriminant quel que soit la séquence utilisée T1 ou T2, avec ou sans injection de Gadolinium et les paramètres sont très variables. Les séquences de type phase-opposition de phase (étude du déplacement chimique : différence de résonance des protons en milieu aqueux ou lipidique), permettent de visualiser le contenu lipidique de l'adénome, étant identifié par la diminution franche du signal de la lésion sur la séquence en opposition de phase (les signaux se soustraient) par rapport à la séquence en phase (les signaux s'additionnent). Pour les adénomes pauvres en lipides intracellulaires (densité spontanée > 10 UH) la sensibilité de l'analyse par déplacement chimique en IRM diminue avec l'augmentation de la valeur de la densité spontanée : elle est proche de 100 % pour une

densité spontanée au scanner entre 10 et 20 UH, 75 % entre 20 et 30 UH et de 13 % au-delà de 30 UH [35]. Ainsi plus la densité spontanée au scanner est élevée, moins le contenu lipidique doit être important, mettant ainsi en défaut l'IRM. La valeur diagnostique de l'IRM de déplacement chimique a été rapportée par plusieurs études [36-38]. La caractérisation par les séquences de phase-opposition de phase est donc utilisable lorsque la lésion est découverte en première intention sur une IRM. Un résultat sans ambiguïté en faveur d'un adénome à l'IRM ne nécessite pas la réalisation d'un scanner : la mise en évidence d'un contenu lipidique par chute du signal en opposition de phase étant équivalente à la technique de densité spontanée au scanner. Il faut garder à l'esprit qu'une chute de signal en opposition de phase n'est pas spécifique des adénomes corticosurrénaux, car elle peut être parfois retrouvée dans les corticosurrénaux, certains phéochromocytomes et métastases surrénales de cancer du rein à cellules claires. Cette méthode ne permet pas non plus de différencier les tumeurs non adénomateuses entre elles [39]. Pour les phéochromocytomes qui sont des tumeurs vasculaires avec une éventuelle composante kystique, l'analyse en séquence T2 par IRM retrouve de façon caractéristique un hypersignal évocateur, mais non spécifique. L'IRM ne permet pas de différencier les adénomes des métastases, d'après les résultats obtenus par Korobkin.M [40], très controversés quant à la distinction entre adénomes et métastases par l'analyse du « wash-out » par Gadolinium en IRM. Des études ont rapporté l'intérêt de l'IRM dans la caractérisation des masses surrénales ayant une densité spontanée supérieure à 10 UH [24, 35, 41] ; mais les données de la littérature sont encore trop insuffisantes pour recommander l'IRM en première intention en dehors des contre-indications à l'injection de produit de contraste iodé.

Pour l'IRM les dernières avancées reposent sur la technique de spectroscopie, permettant d'identifier et de quantifier de manière non invasive, dans un tissu donné, les différents composants biochimiques par analyse spectrale. Cette technique pourrait être particulièrement intéressante pour toutes les tumeurs non sécrétantes, afin d'évaluer s'il est possible d'obtenir un diagnostic « histologique » préopératoire [42, 43].

Imagerie fonctionnelle isotopique

L'investigation isotopique des surrénales intervient le plus souvent en deuxième intention, après la réalisation d'une imagerie conventionnelle. Deux grands types de scintigraphie peuvent être réalisés : l'exploration de la corticosurrénale à l'aide du ¹³¹I-6b – iodométhyl-19-norcholestérol (communément appelé « norchol » ou « iodocholestérol »), et l'exploration de

la médullosurrénale et du tissu chromaffine à l'aide de la méta-iodobenzyl-guanidine (MIBG). Nous n'évoquerons pas dans ce travail, les principes de la scintigraphie au MIBG qui est utilisée pour caractériser les phéochromocytomes ou paragangliomes [44].

La scintigraphie à l'iodométhylnorcholestérol (Norchol[®]) : utilise comme radiomarqueur un analogue du cholestérol qui s'accumule dans la corticosurrénale, sous l'influence de l'ACTH hypophysaire. En cas de syndrome de Cushing ACTH-dépendant, la scintigraphie n'a pas d'indication.

Pour l'exploration d'incidentalomes surrénaliens unilatéraux, on distingue 3 types de profils scintigraphiques [45]:

1. fixation prédominante du côté de la masse surrénalienne, associée ou non à l'« extinction » de la surrénale controlatérale non tumorale, due à l'insuffisance corticotrope par rétrocontrôle négatif (fixation « concordante », typique d'adénome prétoxique) ;
2. absence de fixation du côté de la masse surrénalienne (fixation « discordante », typique de corticosurrénalome, métastase ou phéochromocytome) ;
3. fixation « symétrique » lorsque la tumeur est adjacente à la surrénale ou inférieure à 2 cm, trop petite pour être détectée en scintigraphie.

Gross.MD et al [46] ont étudiés l'apport de la scintigraphie pour diagnostiquer les tumeurs malignes. Sur 229 incidentalomes : un diagnostic d'adénome bénin de la corticosurrénale avait été retenu chez tous les patients présentant une fixation concordante (n=159) et un autre diagnostic avait été porté chez les patients ayant une fixation discordante (n=41) : 19 métastases surrénaliennes, 7 corticosurrénalomes malins, 15 masses extra-surrénaliennes. De plus, 29 patients avaient une fixation symétrique se répartissant en 14 adénomes tous inférieurs à 2 cm, et 15 avaient une autre tumeur. Ainsi une fixation « concordante » oriente donc vers un adénome bénin de la corticosurrénale et permet d'éliminer une tumeur surrénalienne maligne ou tout autre processus expansif extra-surrénalien. Par ailleurs, une fixation « concordante » exclusive du traceur sur la masse surrénalienne est associé, comme une taille tumorale > 3 cm, au développement d'un syndrome de Cushing clinique dans une analyse multivariée portant sur 75 patients suivis au moins 2 ans [14, 47]. Certains corticosurrénalomes malins responsables de syndrome de Cushing, peuvent aussi fixer le traceur [44].

Faute d'élément comparatif valide, en particulier d'ordre médico-économique, le consensus de la SFE propose de réaliser la scintigraphie au Norchol® en deuxième intention pour les tumeurs de 2 à 5 cm de nature indéterminées au scanner, et afin de participer au diagnostic de probable ACIC sur les données couplées du scanner et des examens biologiques corticotropes, notamment du freinage minute à la dexaméthasone. En effet la scintigraphie reste une technique contraignante, irradiante, coûteuse, et l'absence de spécificité des images obtenues devrait limiter la pratique de cet examen au profit notamment de la TEP-FDG.

La tomoscintigraphie par émission de positons (TEP) au 18F-FDG ([18F]-fluoro-2-désoxyglucose) est d'introduction plus récente mais semble être un outil prometteur. Cette technique a une bonne sensibilité et spécificité pour diagnostiquer les masses suspectes de malignité (corticosurrénales, métastases...); d'après une méta-analyse sur 21 études publiées récemment, analysant la capacité de cette technique à distinguer les tumeurs bénignes des tumeurs malignes quel que soit le type histologique [48]. Cet examen est particulièrement indiqué pour l'exploration des incidentalomes surrenaliens quand il existe un contexte néoplasique, mais aussi pour une exploration endocrinologique seule même s'il n'y a pas à ce jour d'indication réellement démontrée. En effet, une étude prospective de 77 patients porteurs d'une tumeur surrenalienne, hors contexte néoplasique connu, tous opérés, a permis de démontrer que le rapport de fixation entre la tumeur et le foie était performant pour suspecter la malignité. L'intensité de la fixation est évaluée par la quantification du SUVmax (Standardized Uptake Value maximum). Une valeur supérieure à 1,45 pour le rapport entre le SUVmax surrenalien et le SUVmax hépatique doit faire suspecter la malignité (*figure 5*). Il est attendu que ce seuil puisse varier d'une étude à l'autre, mais probablement de manière modeste [43, 49].

La scintigraphie au 18F-FDG couplée au scanner, avec la réalisation d'images de fusion, peut également se révéler très utile pour caractériser des tumeurs complexes avec plusieurs composantes et pour localiser du tissu corticosurrénalien ectopique. En revanche il existe de nombreux faux positifs : l'hyperplasie macronodulaire bilatérale, le myélolipome, les hémorragies récentes, les lésions inflammatoires et infectieuses, la surrenale controlatérale après surrenalectomie pour corticosurrénales et même certains adénomes corticosurrénaux présentant une fixation significative sans explication évidente [43]. Enfin cette technique semble avoir un moindre intérêt pour caractériser les tumeurs de la médullaire, car il est bien établi que les phéochromocytomes bénins comme malins peuvent présenter une

captation du 18F-FDG [50]. En revanche cet examen a une très bonne valeur prédictive négative puisque l'absence de fixation est peu compatible avec une lésion maligne.

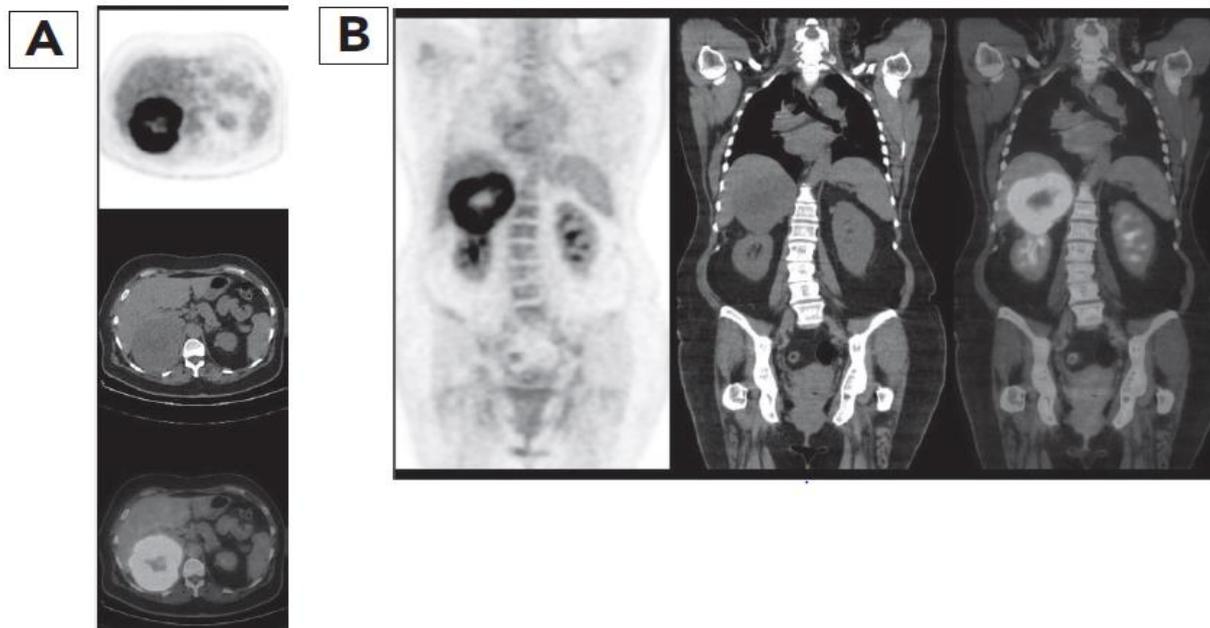


Figure 5 : scintigraphie au 18F-FDG avec images de fusion d'un corticosurrénalome droit de 10 cm, hétérogène, avec densité spontanée à 32 UH, sans lavage après injection (A: coupes transversales; B: coupes frontales). Fixation nette au niveau de la tumeur avec un rapport surrénale/foie en faveur de la malignité (SUVmax surrénale/SUVmax foie = 3,6) [43].

Exploration biologique

Une fois le critère de malignité exclu radiologiquement, tout incidentalome surrénalien doit bénéficier d'une évaluation définie par de nombreuses conférences de consensus nationales ou internationales : Société Française d'Endocrinologie (SFE) et National Institutes of Health (NIH) [1, 7]. Cette exploration doit déterminer si la masse surrénalienne est associée à une sécrétion hormonale (*Tableau 3*), afin d'identifier des lésions pouvant justifier d'une intervention chirurgicale. L'étape de lecture initiale de l'imagerie et les données cliniques peuvent également orienter les explorations biologiques. Nous rechercherons systématiquement une hypersécrétion de glucocorticoïdes et de catécholamines, car le taux de mortalité des phéochromocytomes non diagnostiqués est élevé avec 80 % de décès des patients subissant une chirurgie ou anesthésie [18]. En fonction des critères clinico-biologiques et radiologiques, il sera recherché un hyperaldostérionisme primaire (adénome de Conn), une tumeur surrénalienne androgénosécrétante ou une hypersécrétion de précurseurs

stéroïdiens (hyperplasie congénitale des surrénales par déficit enzymatique en 21 hydroxylase, corticosurréalome et bloc enzymatique intratumoral).

Tableau 3 : Exploration biologique recommandée par le consensus d'experts de la SFE [1].

Incidentalome unilatéral
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Glycémie à jeun, ➤ Kaliémie, ➤ Dépistage systématique du phéochromocytome : dérivés méthoxylés urinaires/24h, créatininurie ou méthoxyamines libres plasmatiques, ➤ Dépistage systématique d'une hypersécrétion de glucocorticoïdes : test de freinage à la dexaméthasone-minute (1 mg). Si cortisolémie > 1,8 µg/dL (50 nmol/L) : cortisol plasmatique ou salivaire à minuit, cortisol libre urinaire/créatininurie, dosage ACTH et cortisol à 8 h, refaire le freinage [51, 52].
Incidentalome bilatéral
<p>Investigations systématiques supplémentaires, afin d'éliminer une insuffisance surrénalienne et un déficit en 21-hydroxylase [53] :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Test au Synacthène® ordinaire sur le cortisol et la 17-OHP, ➤ Dosage d'ACTH, ➤ Etude génétique si 17-OHP élevée [54].
Dépistage « sélectif » d'une hypersécrétion de minéralocorticoïdes
<p>Uniquement si présence HTA et/ou hypokaliémie :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Rénine et aldostérone plasmatique debout/couché.
Dépistage « sélectif » d'une hypersécrétion d'androgènes
<p>Uniquement si lésion suspecte d'être un corticosurréalome (radiologiquement) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ SDHEA et testostérone chez la femme.
Dépistage « sélectif » d'une hypersécrétion de précurseurs
<p>Dosage systématique de 17-OHP recommandée uniquement si lésion suspecte de corticosurréalome (car son élévation traduit plus souvent un déficit enzymatique intratumoral qu'une anomalie génétique constitutionnelle) [55]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 17-OHP, ➤ Composé S, ➤ Désoxycorticostérone (DOC).

Barzon.L à partir de 987 incidentalomes surrénaliens répertoriés sur plusieurs revues de la littérature [9, 12, 13, 14, 17, 56], établit que la prévalence d'une hypersécrétion hormonale est significativement plus élevée pour les adénomes de plus de 4 cm avec $p < 0,001$ (figure 6).

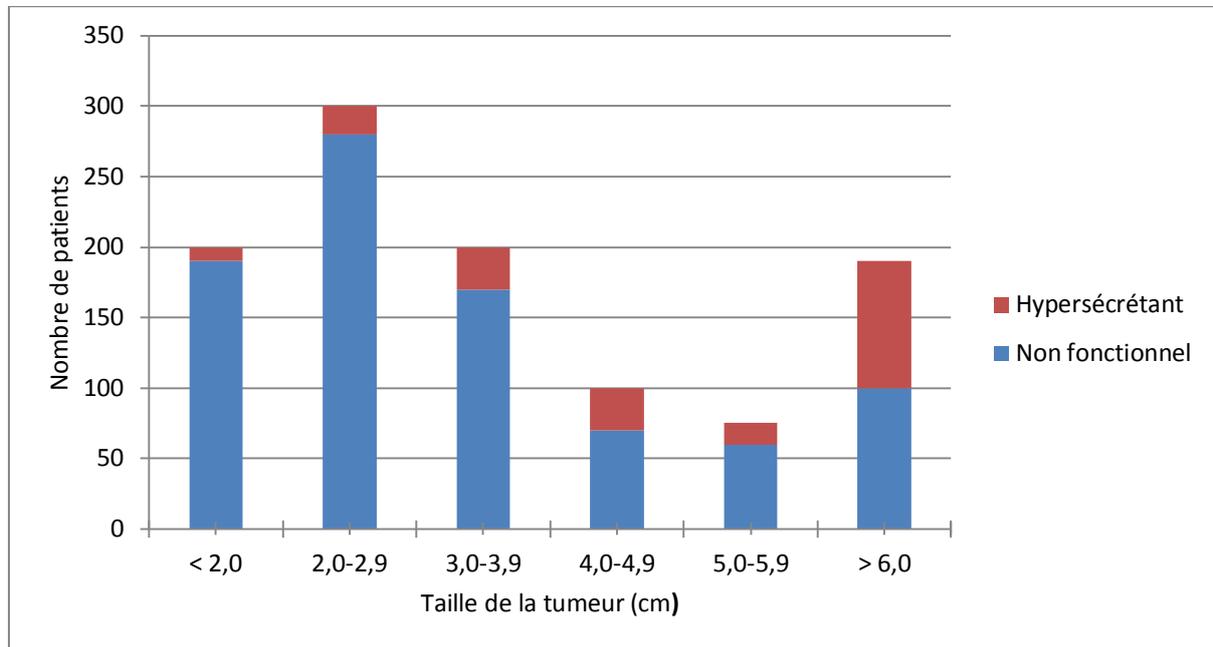


Figure 6 : Distribution des adénomes surrénaliens fonctionnels en fonction de la taille tumorale, sur 987 incidentalomes surrénaliens, d'après une revue de la littérature reprise par Barzon.L [5], et faisant référence à plusieurs études [9, 12, 13, 14, 17, 56].

2. Adénomes de la corticosurrénale

🚩 Adénome cortisolique infraclinique ou syndrome de Cushing infraclinique

Définition : le syndrome de Cushing infraclinique désigne des patients ayant un adénome surrénalien et une hyperproduction autonome de cortisol, sans les manifestations cliniques spécifiques du syndrome de Cushing, mais avec des anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien détectables biologiquement.

Prévalence : sachant que la prévalence de l'incidentalome surrénalien est d'environ 4 %, celle de l'ACIC est d'environ 0,3 à 0,4 % de la population générale, ce qui en fait une pathologie fréquente d'autant plus élevée que la masse surrénalienne est grande [56].

Critères biologiques : faire la distinction entre ACIC ou adénome non fonctionnel n'est pas toujours facile à cause de la variabilité des critères biologiques retenus dans la littérature [57, 58] ; d'autant qu'il s'y associe la fluctuation des anomalies biologiques de l'axe corticotrope dans le temps. Il est rappelé la prudence dans l'interprétation de la cortisolémie lors du freinage minute chez les patients présentant une pathologie ou un traitement pouvant augmenter le taux de la transcortine (en particulier oestrogénothérapie). The National Italian group of study on Adrenal Tumor [8], propose comme critères diagnostiques d'ACIC au moins deux anomalies biologiques de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (selon Terzolo.M soit un cortisol de 8 heures > 80 nmol/L ou 2,9 µg/dL après freinage « minute » par 1 mg de dexaméthasone la veille à minuit, soit ACTH de 8 heures bas < 9 pg/ml ou soit cortisol libre urinaire élevé) [59, 60]. Pour la NIH state-of-science [7], on évoque un ACIC lorsque l'on atteint un seuil de 138 nmol/L (5 µg/dL) après réalisation d'un freinage par 1 mg de dexaméthasone. Enfin selon la SFE [1], un test de freinage « minute » avec cortisol < 50 nmol/L ou 1,8 µg/dL est en faveur d'un adénome surrénalien non hypersécrétant (probabilité post-test d'avoir une sécrétion autonome de cortisol de 8%, alors qu'avec un cortisol de 8 heures > 138 nmol/L soit 5 µg/dL cette probabilité de sécrétion est augmentée à 55%) [61].

Retentissement sur le métabolisme : de nombreuses études définissent l'ACIC comme entité pathologique à part entière, de par l'émergence d'un état de fragilisation métabolique due à une insulino-résistance ; engendrant obésité, hypertension artérielle, diabète de type 2 (*tableau 4*) [8, 10, 62, 63, 64], dyslipidémie, ostéoporose [10, 65, 66] et hypercoagulabilité, avec augmentation de l'incidence d'évènements cardio-vasculaires et diminution du taux de survie quelques soit les causes de mortalité incriminées [63-69]. Le potentiel délétère de l'ACIC avec morbidité accrue, nécessite donc un traitement efficace mais l'exérèse chirurgicale dans ces cas est encore discutée [70-73]. Il est aussi possible d'envisager un traitement médicamenteux qui est une alternative au traitement chirurgical dans la mesure où les déséquilibres métaboliques sont contrôlés et stables [1]. Toutefois le traitement médicamenteux n'agit que sur les conséquences et non sur l'étiologie : l'adénome surrénalien responsable de la sécrétion autonome de cortisol.

On ignore si l'insulino-résistance observée dans les ACIC ne résulte que de l'excès de cortisol, état potentiellement réversible. En 2013, une étude pilote prospective de 6 patients porteurs d'ACIC, menée par Debono.M et al, observe une amélioration en 4 semaines des critères d'insulino-résistance sous antagonistes des récepteurs aux glucocorticoïdes (mifépristone 400 mg par jour), avec bénéfice cardio-vasculaire clinique pour 2 patients [74].

Cette thérapeutique après évaluation plus approfondie, pourrait être envisagée chez les patients porteurs d'ACIC avec risque cardio-vasculaire accru.

L'objectif de prise en charge est le contrôle des déséquilibres métaboliques qui entrainera la diminution du risque cardio-vasculaire et donc l'augmentation de l'espérance de vie.

Tableau 4 : fréquence des anomalies métaboliques dans les séries de syndrome de Cushing infraclinique, reprise par Terzolo.M.

Etudes	Effectif	HTA	Obésité	Diabète
Chiodini 2010 [69]	41	24/41 (58%)	20/41 (49 %)	11/41 (27 %)
Mantero 2000 [8]	92	37/92 (41 %)	34/92 (38 %)	7/92 (8 %)
Rossi 2000 [10]	12	11/12 (92 %)	6/12 (50 %)	5/12 (42 %)
Bernini 2003 [62]	6	5/6 (29 %)	3/6 (50 %)	2/6 (14 %)
Tauchmanova 2002 [63]	28	17/28 (60 %)	9/28 (32 %)	10/28 (35 %)
Tsuiki 2008 [64]	20	9/20 (45 %)	5/20 (25 %)	5/20 (25 %)
Total	199	103/199 (52 %)	77/199 (39 %)	40/199 (20 %)

Adénome non sécrétant ou non fonctionnel

Toutes les études consacrées aux incidentalomes surrenaliens ayant un caractère sécrétant ou non, sont concordantes vis à vis de la fréquence particulièrement élevée de l'hypertension artérielle et à un moindre degré obésité et intolérance aux hydrates de carbone/diabète sucré [8, 75, 76, 77, 78]. Même si la prévalence de ces anomalies semble plus importante chez les patients présentant un ACIC que chez les patients porteurs d'un incidentalome corticosurrénalien caractérisé comme non sécrétant [10] ; la littérature met également bien en évidence un syndrome d'insulino-résistance associé aux patients porteurs d'un adénome surrenalien non sécrétant, avec augmentation du risque cardio-vasculaire [79]. Il est établi une diminution de la sensibilité à l'insuline ainsi qu'une dysfonction de la cellule bêta pancréatique qui augmente sa sécrétion, que l'adénome surrenalien soit considéré comme non hypersécrétant ou avec sécrétion cortisolique infraclinique [80, 81].

Les bénéfices de l'exérèse des adénomes surrenaliens sont excessivement variables d'un individu à l'autre et semblent exister également pour les adénomes à priori non sécrétants [62, 82]. Il existe plusieurs études d'intervention contrôlées [10, 53, 62, 63, 73, 82] qui

démontrent une amélioration de l'HTA pour la majorité des patients opérés et une amélioration à un moindre degré sur le plan métabolique et pondéral, ce qui préviendrait les facteurs de risque cardio-vasculaire.

Prise en charge chirurgicale

L'indication d'exérèse chirurgicale d'un incidentalome surrénalien : se pose à partir du moment où il existe un caractère malin défini par l'imagerie (augmentation en taille de plus d'un centimètre sur la période d'observation) ou pour les tumeurs de plus de 4 cm (la probabilité de carcinome primitif augmentant avec le diamètre de la lésion). De même l'indication chirurgicale est posée face à un caractère sécrétant de manière patente (phéochromocytome, adénome de Conn ou adénome cortisolique), puisque ces sécrétions sont connues comme délétères à plus ou moins long terme [4]. Comme nous l'avons vu, en cas d'ACIC ou adénome non fonctionnel, le bénéfice de l'exérèse chirurgicale est encore discuté : la surrénalectomie ne faisant pas partie des recommandations des sociétés savantes [1] mais constituant une alternative au traitement médicamenteux. Au-delà des critères évaluant la nature sécrétoire et/ou histologique de l'incidentalome, il est également important de considérer les critères anthropométriques du patient, son espérance de vie et ses comorbidités. L'objectif de la chirurgie pour les ACIC et adénomes non sécrétants, n'est pas d'éviter une évolution vers le syndrome de Cushing, qui reste plutôt rare [5, 72] (selon Terzolo cette évolution serait proche de 1 % [75]), mais de corriger les déséquilibres métaboliques et de diminuer les complications cardio-vasculaires liées à une sécrétion cortisolique autonome.

Une étude de 2010, rétrospective sur 5 ans, réalisée par l'équipe du service d'urologie du CHU d'Amiens [83], a permis d'analyser les paramètres métaboliques avant et après 21 surrénalectomies réalisées pour syndrome de Cushing infraclinique (100 % des patients avant chirurgie avaient un CLU élevé, 84 % un test de freinage minute à la dexaméthasone négatif, 68 % un taux d'ACTH bas et 16 % un cortisol de 8h élevé). Les patients de cette étude ont été inclus, comme pour notre travail, à partir de la population de porteurs d'un incidentalome surrénalien exploré dans le service d'endocrinologie du CHU d'Amiens, la moyenne d'âge était de 55,6 ans. 58 % de la population, soit 7 patients sur les 12 hypertendus avant chirurgie (dont 11 traités médicalement), ont présenté un meilleur contrôle tensionnel à un an de la chirurgie (1 patient a pu arrêter son traitement et 1 autre a pu le diminuer). Parmi les 6 diabétiques traités (dont 2 par insulinothérapie), 4 patients soit 66 % de la population ont

amélioré leur taux d'hémoglobine glyquée après chirurgie (2 ont pu diminuer leur traitement). Sur les 11 patients en excès de poids, 9 étaient obèses et parmi eux 7 ont obtenus une baisse de leur IMC moyen de 2,3 kg/m² après chirurgie (soit 77 % de la population obèse ayant obtenu une perte de pondérale). Cette étude a en outre caractérisé les patients éligibles à la chirurgie : plus les patients étaient jeunes et plus la chirurgie était efficace sur la perte de poids (p=0,016), il en était de même pour l'IMC qui lorsqu'il était important rendait la chirurgie plus efficace (p=0,019). Ainsi les meilleurs répondeurs au traitement chirurgical étaient les patients jeunes avec IMC élevé présentant des troubles métaboliques (HTA, diabète).

Risques liés à la chirurgie surrénalienne :

_inhérents à la nature tumorale de l'incidentalome : rupture capsulaire et ensemencement du site opératoire étant un risque non négligeable de récurrences loco-régionales après surrénalectomie, tant pour les phéochromocytomes même bénins, que pour les tumeurs développées au dépend du cortex surrénalien, malignes [84, 85] ou supposées bénignes. La responsabilité spécifique de la laparoscopie dans la genèse de certaines récurrences a été évoquée sans étude fiable le confirmant, dans le doute il est proposé de ne pas recourir à la résection par abord laparoscopique lorsqu'il existe un risque de malignité significatif [86].

_inhérents à l'activité sécrétoire de l'incidentalome (phéochromocytomes et adénomes cortisoliques) ;

_hémodynamiques péri et post-opératoires ;

_insuffisance corticotrope post-opératoire transitoire chez les patients présentant un incidentalome responsable d'un syndrome de Cushing, à prévenir par une substitution adaptée [87]. Du fait des difficultés du diagnostic d'ACIC évoqué plus haut, il est recommandé d'avoir des indications larges de supplémentation péri-opératoire en hydrocortisone lors de l'exérèse des incidentalomes corticaux.

Dans les grandes séries de surrénalectomie, toutes indications confondues, le taux de complication varie de 1 à 10 %, le taux de conversion varie de 0,1 à 5 % et le taux de mortalité est de 0 %.

Les différents abords chirurgicaux envisageables : les laparotomies antérieures (médianes et/ou transverses), les lombotomies, les thoraco-phréno-laparotomies ; mais depuis 1992, la laparoscopie décrite pour la première fois par Gagner, est devenu la méthode de référence [88], par son taux de morbidité bas et ses faibles taux de complications. Cette dernière

technique, en réduisant l'impact chirurgical pariétal, simplifie les suites opératoires avec douleurs post-opératoires moindre permettant une récupération fonctionnelle plus rapide; et par conséquent une réduction de la durée d'hospitalisation. L'avantage esthétique est aussi non négligeable puisqu'il s'agit d'une pathologie fonctionnelle pouvant toucher les sujets jeunes. Ainsi, les abords laparoscopiques sont devenus la voie de premier choix pour la résection de la grande majorité des lésions surrenaliennes, en l'absence de suspicion de corticosurrenalome. Parmi les abords coelioscopiques, la *voie trans-péritonéale*, antérieure ou latérale, est la première à avoir été décrite et reste la plus répandue [89, 90]. Cette voie offre un large espace de travail et assure une bonne liberté des manœuvres instrumentales avec accès à la veine surrenalienne plus direct, elle a le mérite d'autoriser des gestes associés sur d'autres viscères, des gestes surrenaliens bilatéraux et autorise surtout la résection de tumeurs volumineuses [91]. La *voie rétro-péritonéale*, plus difficile pour les tumeurs de plus de 6 cm, offre un espace de travail moindre mais limite les risques de plaies digestives et vasculaires. Pour les deux techniques : la morbidité, les taux de conversion et de saignements sont comparables [92].

On aura recours à la chirurgie ouverte (le plus souvent par incision sous-costale et voie trans-péritonéale) qu'en cas de contre-indications à la cœlioscopie (adhérences intra-abdominales, tumeurs d'allure maligne ou très volumineuse, extension métastatique, pas de possibilité d'insufflation) ou si nécessité de conversion.

La surrenalectomie complète est préférée à la partielle, en effet l'énucléation reste encore controversée, il s'agit d'une technique à réserver pour les adénomes sécrétants de l'aldostérone avec certitude diagnostic pré-opératoire [93].

Evolution et suivi en cas d'abstention chirurgicale

Le suivi va concerner essentiellement les adénomes non sécrétants et les ACIC non opérés, afin de contrôler les complications métaboliques et de prévenir le risque d'évolution vers la malignité ou l'hypersécrétion.

Contrôle du risque d'évolution tumorale : une revue récente d'études rétrospectives, menée par Tabarin.A [78], regroupant 690 patients sur un suivi moyen de 3 ans, rapporte une augmentation de taille (>1cm de diamètre) chez 8% des patients et une diminution chez 7%. Le risque de malignité, au fil du temps, pour des masses définies comme bénignes au moment du diagnostic (non sécrétant, densité<10UH, taille < 4cm) est estimé à environ 1/1000 même si on constate une augmentation de taille de 5 à 25% des masses au cours du suivi [5].

Contrôle du risque d'évolution sécrétoire : selon certains auteurs, l'évolution vers une sécrétion hormonale pour les adénomes initialement considérés non fonctionnels est assez fréquente et le risque est plus élevé chez les patients avec des lésions de plus de 3 cm [5, 94]. Une étude multicentrique italienne de 2014 de Morelli.V et al, a regroupé une population de 167 adénomes surrenaliens non fonctionnels suivis pendant plus de 5 ans, et a constaté que 8,2% des patients ont développé une hypersécrétion cortisolique, le risque étant particulièrement augmenté si la taille de l'adénome était supérieure à 2,4 cm [79]. L'hypercortisolisme reste la sécrétion la plus fréquente, et sera infraclinique dans environ deux tiers des cas avec un risque d'évènement cardio-vasculaire majeur [5]. Dans un suivi de 75 patients sur une durée moyenne de 4 ans, Barzon.L a rapporté l'apparition d'un syndrome de Cushing patent et infraclinique dans respectivement 3 cas et 2 cas [47]. Dans ce travail toutes les hypersécrétions apparaissaient dans un délai de 3 ans et les facteurs prédictifs de l'apparition d'une hypersécrétion cortisolique étaient la taille supérieure à 3cm et la fixation exclusive d'iodocholestérol.

Le risque d'apparition d'autres hypersécrétions significatives est très faible. L'apparition de phéochromocytome ne semble pas avoir été rapportée chez des patients qui avaient eu initialement des dosages de dérivés méthoxylés plasmatiques normaux. Pour ce qui est d'autres anomalies de la sécrétion (androgènes, aldostérone), une étude de Bernini [94] constatait un taux assez élevé d'apparition de nouvelles anomalies : 31/115 pour un suivi moyen de 4 ans. Cependant dans le même laps de temps le taux de disparition d'anomalies était équivalent et le taux d'anomalies persistantes n'était que de 3/115.

Proposition de suivi : du fait de l'absence de données scientifiques pertinentes, il n'y a pas de réel consensus quant au bilan et à la surveillance optimale à proposer pour les incidentalomes surrenaliens ne présentant pas d'indication chirurgicale. Plusieurs propositions de suivi ont été formulées, puisqu'il est impossible d'établir des recommandations basées sur des preuves par faute d'étude prospective permettant d'appréhender l'histoire naturelle évolutive de ces tumeurs. Pour les adénomes surrenaliens non fonctionnels, d'allure bénigne et de petite taille ; il est proposé par les rédacteurs Nord-Américains du consensus du NIH [7] qu'en cas de tumeur stable morphologiquement sur plus de 6 mois, sans notion d'hypersécrétion sur un intervalle de plus de 4 ans le suivi n'était plus nécessaire. Mais Young.WF, membre de cette conférence du NIH recommande un suivi plus rapproché avec TDM à réaliser à 6, 12 et 24 mois, en répétant l'exploration hormonale annuelle pour quatre années [4]. Le consensus de la

Société Française d'Endocrinologie estime pour l'instant qu'il n'y a pas de justification à poursuivre un suivi clinique, biologique et scannographique au-delà de 5 ans pour les lésions d'allures bénignes, non sécrétantes, stables en taille et de moins de 4 cm [1]. Le risque de progression tumorale maligne étant très faible, la SFE propose un premier contrôle TDM à un intervalle rapproché (6 mois) puisque la croissance de ces lésions est supposée très rapide, puis pour contrôler le risque d'évolution significative à plus long terme, il est proposé un deuxième TDM à 2 ans puis à 5 ans. Sur le plan sécrétoire il semble suffisant de proposer un dosage du cortisol après freinage à la dexaméthasone et un dosage des métanéphrines plasmatiques ou urinaires à 6 mois, par la suite dosage du cortisol après freinage par 1 mg de dexaméthasone à 2 ans et 5 ans. A côté de cette surveillance morphologique et biologique, il convient d'insister sur la surveillance clinique et en particulier celle des cibles tissulaires du cortisol (IMC, tension artérielle, glycémie, bilan lipidique) qui peut amener à moduler cette base de surveillance « systématique » des adénomes corticaux non opérés [1].

3. Adénome surrénalien et syndrome métabolique

✚ Hyperinsulinisme compensatoire et insulino-résistance

La prévalence des marqueurs d'insulino-résistance (diabète, HTA, obésité) est élevée chez les patients porteurs d'un incidentalome surrénalien. Reincke.M et al [95] émettent l'hypothèse que les adénomes surrénaliens pourraient être une manifestation du syndrome métabolique. L'hyperinsulinémie aurait un effet mitogénique sur les cellules surrénaliennes. Mais il s'agit d'un cercle vicieux puisqu'une autre étude de Reincke.M [56] évoque le mécanisme de l'hyperinsulinisme compensatoire, retrouvé dans les états d'insulino-résistance. Les glucocorticoïdes, pouvant être sécrétés en excès par les adénomes surrénaliens, altèrent en effet la captation insulino-dépendante du glucose des tissus périphériques et augmentent la néoglucogenèse hépatique [96]. D'autre part, ils augmentent la stimulation vagale de la sécrétion d'insuline [97] et majorent l'insulinosécrétion à partir des cellules β pancréatiques [98]. La balance entre ces effets semble expliquer pourquoi certains patients ont une insulino-résistance associée à un hyperinsulinisme compensatoire et d'autres une insulino-résistance associée à une hyperglycémie [96]. Ce mécanisme d'hyperinsulinisme compensatoire dans les états d'insulino-résistance serait à l'origine de la genèse de l'adénome surrénalien, par son

effet mitotique. L'adénome surrénalien, ainsi formé s'autonomiserait et sécrèterait alors en excès du cortisol, aggravant l'insulino-résistance, par son action antagoniste de l'insuline.

✚ Hypercortisolisme local associé au syndrome métabolique

L'évolution naturelle d'un adénome ayant une sécrétion autonome de cortisol n'est pas encore claire. Reincke.M et al, proposent un modèle hypothétique de la genèse tumorale surrénalienne [56], à partir duquel l'ACTH agit comme un facteur de croissance en augmentant la taille d'un adénome surrénalien non fonctionnel ou avec sécrétion infraclinique. Le nodule commence à s'autonomiser sous la dépendance de l'ACTH, puis il grossit et sécrète d'avantage de cortisol sans le contrôle de l'ACTH avec apparition des signes aspécifiques du syndrome de Cushing (HTA, diabète et prise de poids) : stade de syndrome de Cushing infraclinique. Enfin le nodule s'autonomise complètement et l'excès de sécrétion de cortisol est alors assez élevé pour freiner totalement l'ACTH par rétrocontrôle négatif : stade d'adénome cortisolique clinique sans régression possible de la maladie. Ainsi l'augmentation de la taille du nodule, ne signe pas à 100 %, une évolution vers un adénome fonctionnel [56].

Récemment, les travaux de Lefebvre.H et al [99], ont montré que l'hypersécrétion de cortisol dans les hyperplasies ou adénomes corticosurréaliens pouvait être contrôlée par des récepteurs membranaires aberrants qui ont pour ligands des facteurs stimulants par régulation paracrine [100-102]. Ces signaux bioactifs peuvent être libérés au sein du tissu surrénalien par les cellules chromaffines, des terminaisons nerveuses, des cellules immuno-compétentes, des adipocytes, des cellules endothéliales et les cellules cortico-surrénalienne elle-même [103]. La grande majorité de ces facteurs autocrines et paracrines sont de puissants stimulateurs de la stéroïdogénèse ; il paraît donc vraisemblable que ces mécanismes de régulation intra-surrénalienne puissent jouer un rôle dans la physiopathologie de l'hypersécrétion associée aux hyperplasies et tumeurs cortico-surréaliennes responsables d'un hypercorticisme. Ces mécanismes physiopathologiques, représentent des cibles intéressantes pour le développement de futurs traitements pharmacologiques de l'hypercortisolisme associé aux lésions corticosurréaliennes bénignes qui pourraient constituer une alternative utile à la chirurgie surrénalienne. De part ces mécanismes, les glucocorticoïdes sécrétés en excès jouent un rôle déterminant dans la fonction et la répartition androïde du tissu adipeux [96], induisant un syndrome métabolique. En effet, il existerait une hypersensibilité de la graisse abdominale aux corticostéroïdes avec production locale de cortisol par le tissu adipeux du territoire

splanchnique ne dépassant pas le territoire portal. Cette production locale de cortisol serait susceptible de modifier le métabolisme du tissu adipeux abdominal et du foie, générant ainsi le syndrome métabolique avec insulino-résistance et lipolyse.

Pathogénie des adénomes surrenaliens : autres mécanismes évoqués

Dans la littérature, l'absence de différence manifeste entre les adénomes surrenaliens cortisoliques et les adénomes surrenaliens non fonctionnels peut être en partie expliquée par la présence d'un excès de sécrétion de glucocorticoïdes dans le groupe apparemment non hypersécrétant, que la biologie serait incapable de détecter (conversion de cortisone en cortisol au niveau intracellulaire) mais qui entraînerait des signes cliniques du syndrome métabolique comme l'HTA, l'obésité abdominale et le diabète.

L'histologie ne permet pas de différencier les adénomes non fonctionnels des adénomes associés à un syndrome de Cushing infraclinique ou clinique. Le caractère fonctionnel peut s'expliquer par un tout autre mécanisme régulant les taux de glucocorticoïdes : la sécrétion périphérique du cortisol à partir de la cortisone (au niveau des tissus périphériques adipeux et hépatique) par **surexpression de la 11 β -HSD1** (11 β -Hydroxystéroïde Déshydrogénase de type 1), enzyme transformant la forme inactive du cortisol (cortisone) en forme active (cortisol) [104, 105]. Des découvertes récentes sont en train d'élargir les facteurs influençant cette enzyme, avec retentissement sur le taux de cortisolémie. Un état de stress, un repas riche en glucides avec par conséquent une hyperinsulinémie post-prandiale up-réguleraient la 11 β -HSD1 et donc augmenteraient le taux de cortisol. Par contre, l'hyperinsulinisme chronique down-régulerait la 11 β -HSD1 avec diminution de la cortisolémie.

A contrario, la 11 β -HSD2 (11 β -Hydroxystéroïde Déshydrogénase de type 2), permet la conversion du cortisol en cortisone (*figure 7*). Au préalable, Mune.T et al [106] ont décrit une augmentation de l'ARNm de la 11 β -HSD2 dans les adénomes non fonctionnels et ACIC ; comparativement au tissu surrenalien sain et aux adénomes avec syndrome de Cushing clinique. Ainsi l'augmentation de l'expression de 11 β -HSD2 dans les adénomes, en augmentant la conversion immédiate du cortisol en cortisone, est associée à un phénotype non fonctionnel ou à un ACIC. La régulation de l'expression de 11 β -HSD2 peut être autocrine ou paracrine par augmentation de cortisol dans la surrénale.

Le récepteur intracellulaire des glucocorticoïdes représente également une étape critique dans le contrôle endocrinien de l'homéostasie énergétique. En effet, la sécrétion de glucocorticoïde en excès est liée à des conditions sévères de stress métabolique comme on le voit dans le syndrome de Cushing, la corticothérapie et certaines composantes du syndrome métabolique (notamment l'obésité et la résistance à l'insuline) [107]. Les mécanismes physiopathologiques du syndrome métabolique associé à un adénome surrénalien sont encore loin d'être tous élucidés, une étude récente de Bowles.NP et al [108] vient d'ailleurs de mettre en évidence que les glucocorticoïdes nécessitent une signalisation endocannabinoïde périphérique pour promouvoir la dysrégulation métabolique, et notamment au niveau hépatique où des récepteurs CB1 des cannabinoïdes sont requis pour perturber le métabolisme lipidique.

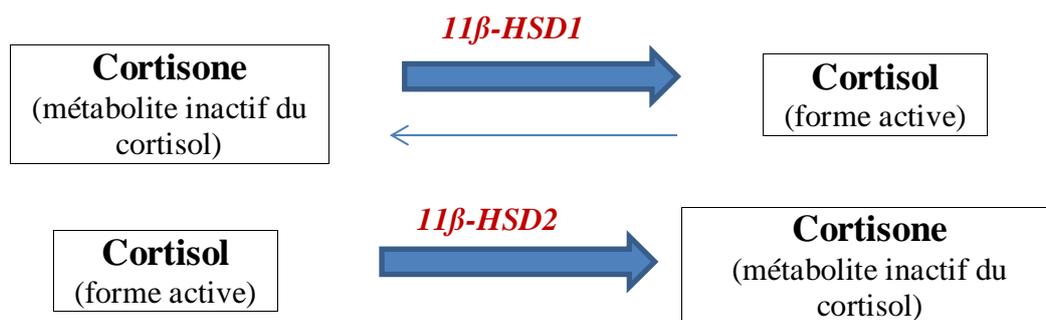


Figure 7: Actions de la 11β-HSD1 et 11β-HSD2, d'après Stewart.PM [104].

4. Insulino-résistance et fibrinolyse

✚ Système fibrinolytique

Le système fibrinolytique est un système enzymatique responsable de la dégradation de la fibrine dans les vaisseaux sanguins. La plasmine joue un rôle essentiel dans ce système, sa proenzyme le plasminogène est activée en partie par l'u-PA (activateur du plasminogène type urokinase) et le t-PA (activateur du plasminogène tissulaire) qui peut être inhibé par le PAI-1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène), (figure 8). Le PAI-1 est sécrété par les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins, les hépatocytes, les

plaquettes et les adipocytes. Le t-PA synthétisé par les cellules endothéliales, circule sous sa forme libre active (5%) ou sous forme inactive complexée à son inhibiteur, le PAI (95%). Les différents types de dosage vont permettre de mesurer le t-PA libre actif et le t-PA antigène qui correspond au t-PA total : libre et lié à son inhibiteur [109].

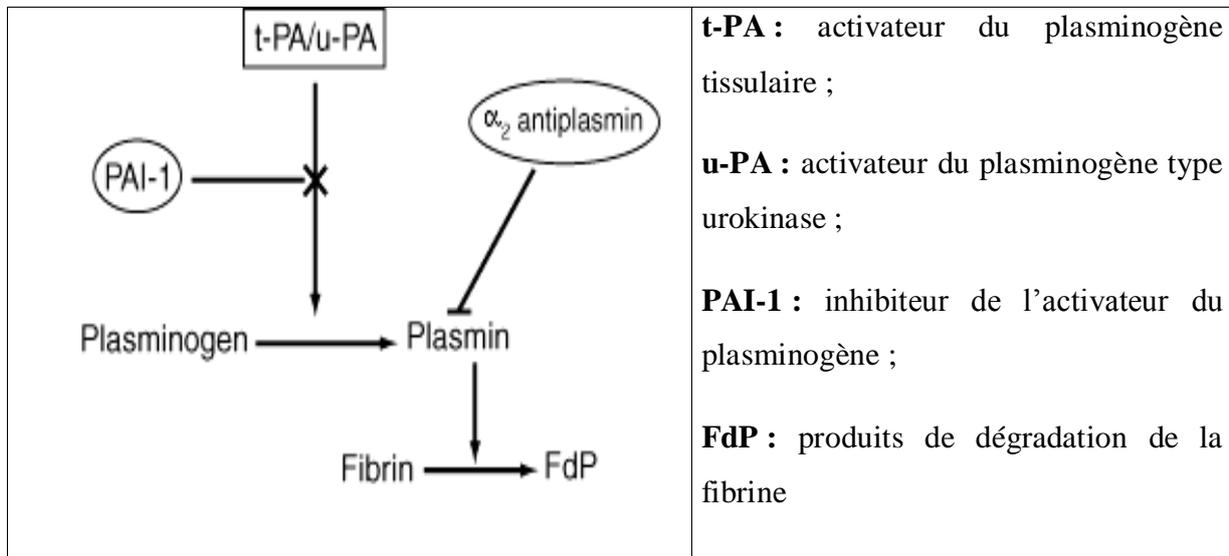


Figure 8: le système fibrinolytique.

🌈 Système hémostatique

Le système hémostatique-coagulation est la première ligne de défense contre les traumatismes, et est finement réglé pour empêcher les risques de saignements ou thrombose : il s'agit d'un système complexe hautement régulé pour stabiliser la libre circulation du sang en préservant l'intégrité du système vasculaire. L'hémostase répond à une cascade de réactions (*figure 9*), pour aboutir à la transformation du fibrinogène au niveau hépatique.

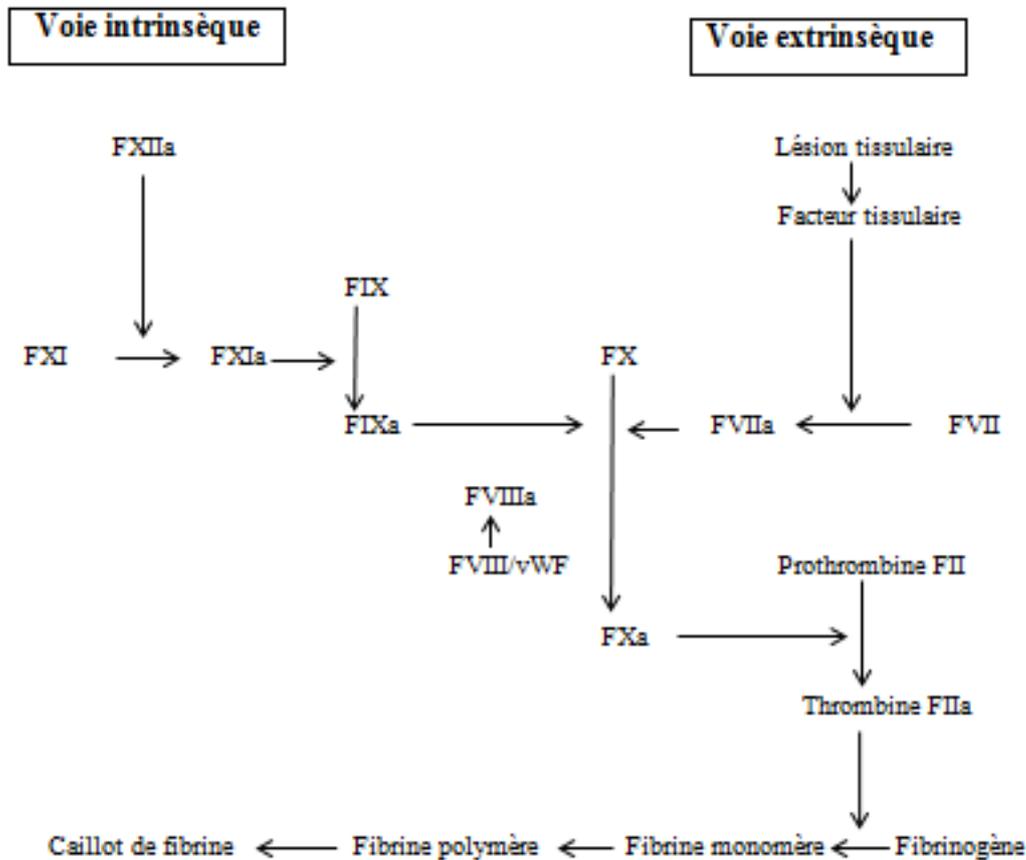


Figure 9: cascade de la coagulation, d'après Mertens [109].

✚ **Syndrome métabolique et adénome surrénalien, facteur d'hypofibrinolyse et hypercoagulabilité**

Le taux de PAI-1 a été associé à tous les composants du syndrome d'insulino-résistance : l'obésité viscérale, l'hyperinsulinisme, l'intolérance au glucose ou le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, l'hypertriglycéridémie, un HDL cholestérol bas et des particules de LDL petites et denses [109].

Le PAI-1 est sécrété en partie par le tissu adipeux viscéral qui est plus volumineux en cas d'obésité abdominale, critère principal du syndrome métabolique et de l'état d'insulino-résistance. L'hyperinsulinisme chronique induit également un état d'hypofibrinolyse, même si l'insuline ne semble pas réguler directement le système fibrinolytique en milieu de culture

cellulaire, mais au travers de plusieurs cytokines. Plusieurs hormones et facteurs de croissance comme le $TNF\alpha$, l'interleukine- 1β , les glucocorticoïdes et le $TGF-\beta$ ont été retrouvés comme des facteurs stimulants la sécrétion de PAI par les adipocytes [110-112]. Une étude a montré in vitro que l'addition de dexaméthasone, augmentait la sécrétion de PAI par le tissu adipeux viscéral [113]. L'étude d'Erem.C et al [114] objective bien une corrélation positive significative entre le taux de cortisol plasmatique à minuit et le taux de PAI-1 chez des patients porteurs d'un syndrome de Cushing ($r : 0,479, p < 0,05$). Le PAI-1 est le principal inhibiteur du système fibrinolytique, et une augmentation significative de son activité a été décrite dans de nombreuses études avec sujets porteurs d'un syndrome de Cushing [114-119].

De même, différentes études ont montré clairement que le fibrinogène augmente chez les hommes et les femmes en surpoids ou obèses et que le taux serait lié à l'insuline [120]. Le fibrinogène est un marqueur de maladie vasculaire plutôt qu'un facteur de risque ; il s'agit d'un marqueur du processus inflammatoire jouant un rôle dans l'athérosclérose [106]. Tauchmanova.L et al [63] ont comparé le taux de fibrinogène entre 28 patients présentant un adénome associé à un syndrome de Cushing infraclinique et un groupe contrôle de 100 patients indexés pour l'âge, le sexe et l'IMC. Le taux de fibrinogène était significativement supérieur dans le groupe des adénomes associés à un syndrome de Cushing infraclinique, comparé au groupe contrôle ($p < 0,0001$). L'anomalie de la coagulation la plus fréquemment retrouvée était l'augmentation du taux de fibrinogène. Celui-ci s'améliorait de manière significative après chirurgie ($p < 0,05$).

Les glucocorticoïdes ont des effets anti-inflammatoires puissants et jouent un rôle important dans l'hémostase [121]. L'hypercortisolisme endogène est bien connu pour augmenter la mortalité cardio-vasculaire [122, 123] ; indépendamment du syndrome métabolique qui lui est associé. En effet, les glucocorticoïdes auraient un rôle direct sur la fonction endothéliale avec risque d'athérosclérose ; comme le démontre l'étude de Manetti.L et al [115], étudiant une population de 40 patients avec sécrétion cortisolique augmentée (36 patients atteints de maladie de Cushing et 4 avec adénome surrénalien sécrétant), qui a mis en évidence un phénotype d'hypercoagulation-hypofibrinolyse. En comparaison avec un groupe contrôle de 70 patients, dans le groupe avec syndrome de Cushing le temps de céphaline activé (TCA) était allongé et les taux de fibrinogène, D-dimère, facteur de von Willebrand, PAI-1, antithrombine III, $\alpha(2)$ antiplasmine, thrombine-antithrombine complexe TAT et facteur IX ; étaient significativement plus élevés. Dans cette étude après chirurgie les taux des marqueurs

de la coagulation baissaient significativement chez les patients en rémission ; et il a été constaté 3 cas de maladie thromboembolique (soit 7,5 %) après chirurgie chez les patients qui n'était pas en rémission (une embolie pulmonaire et deux thromboses veineuses profondes). L'incidence de la thrombose post-opératoire dans ces cas est comparable au risque après une chirurgie orthopédique majeure. L'hypercoagulabilité dans le syndrome de Cushing est due à la fois à une production accrue de facteurs procoagulants avec l'activation de la cascade de la coagulation et une capacité fibrinolytique altérée. Bien que ces anomalies semblent s'améliorer un an après chirurgie réussie, elles ne se normalisent pas totalement. Par conséquent, la rémission biochimique soutenue pourrait être nécessaire pour résoudre complètement l'état d'hypercoagulabilité dans le syndrome de Cushing [124]. La thromboprophylaxie semble être appropriée chez les patients ayant une maladie active, en particulier dans la période post-opératoire [115].

Plus récemment Isidori.A et al [125] ont repris les études de cohorte de syndrome de Cushing qui objectivent une augmentation du risque thromboembolique avec cependant une pathogenèse encore incertaine. Dans la majorité des études avec population ayant un hypercortisolisme endogène, l'altération est prédominante au niveau de la voie intrinsèque de la coagulation avec une hausse des niveaux de FVIII et de FvW et un raccourcissement de la TCA. De même il a été constaté une augmentation du nombre de plaquettes, TXB₂, complexes TAT et taux de fibrinogène ; mais surtout il est bien prouvé une diminution de la capacité fibrinolytique (*figure 10*).

En revanche pour le syndrome de Cushing infraclinique, les perturbations des marqueurs hémostatiques semblent être moins franches ; l'étude de Swiatkowska-Stodulska.R [126] a permis de mettre en évidence des perturbations dans le système de l'anticoagulation endogène avec des taux significativement élevés de la protéine C, de l'activité de la protéine S libre et une diminution de la concentration moyenne de thrombomoduline sur une population de 35 patients porteurs d'un syndrome de Cushing infraclinique par rapport à un groupe contrôle de 33 patients volontaires. Ce résultat suggère qu'une discrète sécrétion autonome de cortisol due à un syndrome de Cushing infraclinique ou à un adénome surrénalien non hypersécrétant peut avoir un impact sur le système de coagulation.

En effet pour les adénomes à priori non sécrétant, une étude publiée en 2000 de l'équipe d'Ambrosi.B et al [127] a comparé les données de la fibrinolyse et de la coagulation sur trois groupes : 12 patients présentant un adénome surrénalien non fonctionnel, 11 patients

présentant un syndrome de Cushing et 50 patients sains. Cette étude objectivait une modification d'au moins l'un des paramètres hémostatiques et fibrinolytiques chez 6 des 11 patients atteints d'un syndrome de Cushing (55%) et chez 5 des 12 patients porteurs d'un adénome surrénalien non fonctionnel (42%). Le taux de fibrinogène chez les patients présentant un adénome surrénalien, était également supérieur à celui du groupe témoin mais de façon non significative, alors que dans le groupe présentant un syndrome de Cushing, la différence avec le groupe contrôle était significative. Il existerait donc des altérations de la coagulation et de la fibrinolyse chez les patients porteurs d'un adénome surrénalien non hypersécrétant. Comme nous l'avons vu, les adénomes surrénaliens non fonctionnels sont susceptibles de sécréter en excès du cortisol intracellulaire non détecté biologiquement, avec un risque plus important de syndrome métabolique associé aux anomalies de la coagulation et de la fibrinolyse. Mais aucune corrélation n'a été retrouvée entre le degré d'hypersécrétion cortisoloïque et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse.

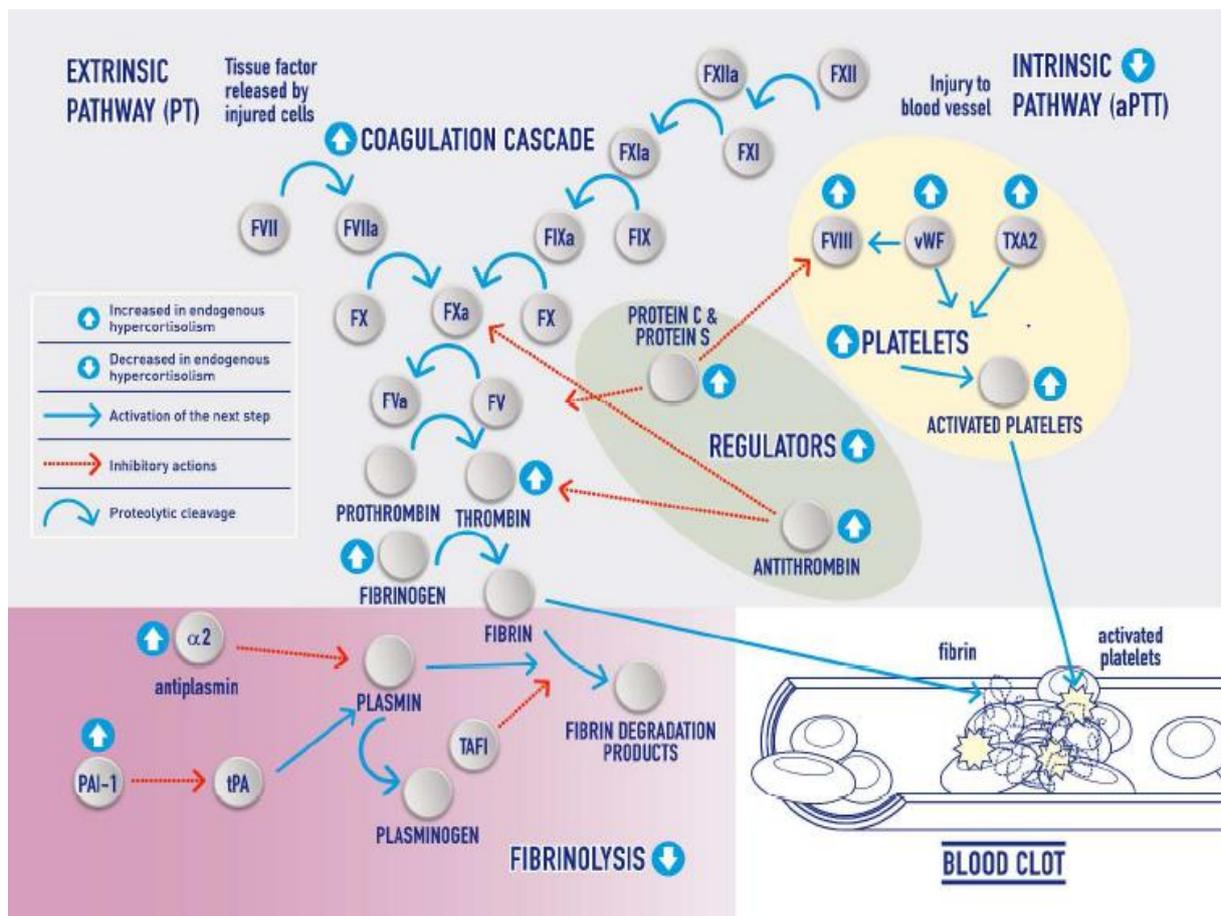


Figure 10: effets de l'hypercortisolisme endogène (flèches bleues) sur la cascade de coagulation, les plaquettes, les régulateurs de la fibrinolyse, d'après Isidori.A et al [125].

Hypercoagulabilité et hypofibrinolyse, facteurs de morbidité et mortalité cardio-vasculaires

La littérature met également en évidence qu'un taux élevé de PAI, ainsi qu'un taux élevé de t-PA, sont d'importants facteurs de risque cardiovasculaire [128, 129]. Hamsten.A et al [128] ont montré qu'un taux élevé de PAI était indépendamment corrélé à une récurrence dans les 3 ans d'un premier infarctus du myocarde, chez l'homme avant l'âge de 45 ans. Les études en prévention primaire sont plus controversées [109]. Dans l'étude de Ridker.PM et al [129], un taux élevé de t-PA antigène était corrélé à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde. Il est probable que l'association entre un taux élevé de t-PA antigène et les maladies coronariennes, soit expliquée par un taux élevé de PAI et une réduction plutôt qu'une augmentation de l'activité fibrinolytique [109]. Enfin, Ernst.E et al [130] ont montré par une méta-analyse que le taux de fibrinogène était corrélé avec l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral.

Incidentalome surrénalien liés aux événements cardio-vasculaires

Ces données de la fibrinolyse et de la coagulation montrent que les patients porteurs d'un adénome surrénalien hypersécrétant ou non, présentent un risque élevé de maladies cardio-vasculaires et thromboemboliques [67]. Ces anomalies sont associées au syndrome d'insulino-résistance et/ou à une sécrétion excessive de cortisol qui aggrave l'insulino-résistance et, par la même, les anomalies de la coagulation et de la fibrinolyse.

Si une étude d'intervention méthodologiquement irréprochable est toujours attendue, 3 études de suivi ne souffrant méthodologiquement que de leur caractère rétrospectif, apportent de nouveaux arguments. Une première série italienne de 206 patients suivis pendant un minimum de 5 ans objective une incidence accrue d'événements cardio-vasculaires chez les patients porteurs d'ACIC comparativement à ceux porteurs d'un adénome non sécrétant (20,5 % versus 8,4 %) [79]. Une constatation similaire est faite dans une seconde série italienne de 196 patients suivis pendant une médiane de 7,5 ans. Dans cette dernière, le risque cardio-vasculaire augmente dès que la cortisolémie après freinage par la dexaméthasone est > 50 nmol/L (soit $> 1,8$ µg/dL) et est également associée à une surmortalité d'origine cardio-vasculaire [67]. Enfin, dans une série anglaise de 272 patients porteurs d'incidentalomes, la mortalité d'origine cardio-vasculaire et infectieuse s'accroît également de manière graduelle avec la valeur de la cortisolémie après freinage [131]. Fait important, dans ces études, l'analyse statistique identifie la cortisolémie post-dexaméthasone comme un facteur de risque

d'événement cardio-vasculaire indépendant des autres facteurs de risque associés aux ACIC (HTA, diabète, etc.), ce qui soulève la possibilité d'une responsabilité physiopathologique du cortisol.

5. Justification de notre étude

Le but de cette étude prospective est de rechercher parmi les patients porteur d'un adénome surrénalien non sécrétant, en excluant ceux associés au syndrome de Cushing infraclinique, des anomalies de la fibrinolyse et des marqueurs du syndrome métabolique afin d'identifier les patients à haut risque métabolique et vasculaire, pouvant nous faire reconsidérer la prise en charge de ces tumeurs non fonctionnelles. Ainsi ces patients pourraient bénéficier d'une prise en charge adaptée en intégrant l'ensemble des paramètres cliniques, hormonaux, métaboliques et de la fibrinolyse.

II. MATERIEL ET METHODES

1. Population étudiée

L'étude a été réalisée dans le service d'endocrinologie-diabétologie-maladies métaboliques du CHU d'Amiens entre avril 2003 et novembre 2014.

25 patients consécutifs présentant un incidentalome surrénalien ont été inclus (10 femmes et 15 hommes avec âge moyen de $57,7 \pm 11,9$ esm 45,8 à 69,6 ans).

2. Critères d'inclusion

Masse surrénalienne (adénome ou hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales dite HMBS), de découverte fortuite, sur un examen d'imagerie non réalisé pour des signes évoquant une pathologie surrénalienne. Tumeur de découverte récente (< 1 an), naïve de toute exploration hormonale. Kaliémie ≥ 3.9 mmol/L. Bilan hormonal initial en faveur d'une absence de sécrétion cortisolique autonome avec freinage minute à la dexaméthasone positif (cortisolémie de 8h < 1,8 $\mu\text{g/dL}$, le lendemain de la prise à minuit de 2 comprimés de dexaméthasone 0,5mg ; sur cathéter posé 15 minutes avant prélèvement sanguin), cortisol libre urinaire inférieur à 37,5 nmol/mmol de créatinine urinaire et ACTH de 8h supérieure à 5 pg/mL.

3. Critères d'exclusion

Présence de signes cliniques francs du syndrome de Cushing à part l'hypertension artérielle (HTA), l'obésité diffuse et les anomalies du métabolisme glucidique. Présence de signes cliniques d'hyperandrogénie. HTA associée à une kaliémie < 3.9 mmol/L. Antécédent d'HTA paroxystique. Masse surrénalienne découverte lors d'un bilan d'HTA. Traitement par corticoïdes oraux ou inhalés. Antécédents de néoplasie, d'éthylisme chronique, de dépression sévère ou stress intense. Syndrome de Cushing infraclinique ou hypersécrétion hormonale de tout type.

4. Protocole d'étude

a. Evaluation clinique

Tous les patients ont été examinés cliniquement afin d'éliminer la présence de signes cliniques spécifiques du syndrome de Cushing (obésité facio-tronculaire, hirsutisme, buffalo-neck, vergetures pourpres abdominales, amyotrophie). Le tour de taille et l'indice de masse

corporelle (IMC) ont été mesurés et calculés. La tension artérielle était prise après 20 minutes de repos en position couchée. L'HTA a été défini par une tension artérielle systolique (TAS) \geq 140 mmHg et /ou une tension artérielle diastolique (TAD) \geq 90 mmHg.

b. Evaluation biologique

** bilan hormonal :*

- pour l'inclusion des patients : cortisol et ACTH de 8h, CLU/24h, freinage minute à la dexaméthasone.

- pour éliminer toute hypersécrétion hormonale : SDHEA, 17 hydroxyprogestérone (17 OHP), chromogranine A, métanéphrines/normétanéphrines urinaires des 24 h ou à défaut dérivés méthoxylés plasmatiques, rénine active/aldostérone plasmatique (couché/debout), delta 4 androstènedione, testostérone totale et TEBG.

** bilan métabolique :*

-bilan glucidique : hyperglycémie provoquée par voie orale sur 2h (après ingestion de 75 g de glucose) avec dosage de la glycémie et insulïnémie à jeun puis à 2 heures Le diagnostic de diabète sucré était défini par une glycémie à jeun \geq à 1.26 g/L ou 7 mmol/L à 2 reprises, ou une réponse à 2h de l'HGPO \geq à 2 g/L. Le diagnostic d'intolérance au glucose était posé si la glycémie à 2h était comprise entre 1.4 et 2 g/L. L'HbA1c a été mesurée si le patient était diabétique. L'index d'insulino-résistance a été évalué par le HOMA calculé selon la formule suivante : (insulïnémie à jeun en mUI/L x glycémie à jeun en mmol/L)/22.5. Le dosage de la ferritinémie en μ g/L a également été réalisé.

-bilan lipidique: triglycérides, cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol à jeun.

-bilan standard: NFS, kaliémie, créatinémie, CRP.

* bilan de coagulation et fibrinolyse : fibrinogène, PAI-1 libre, t-PA total.

c. Evaluation morphologique

- scanner surrénalien en coupes fines sans et avec injection de produit de contraste ;

- et/ou IRM surrénalienne avec et sans injection de gadolinium.

Conduite diagnostique : la masse surrénalienne a été caractérisée comme adénome bénin selon les critères suivants : masse surrénalienne < 4 cm, de contours réguliers, de densité spontanée et homogène \leq 10 UH ou de « wash-out » absolu positif > 60% (et/ou avec une atténuation du signal en opposition de phases à l'IRM).

5. Valeurs normales et méthodes de dosage des paramètres biologiques

Tous les prélèvements sanguins ou urinaires ont été réalisés dans le même laboratoire du CHU d'Amiens, le matin à jeun à 8h. Compte tenu de la grande sensibilité du freinage minute à la dexaméthasone dans la recherche du syndrome de Cushing infraclinique, l'adénome était considéré comme non sécrétant si le freinage minute à la dexaméthasone était positif (<1,8µg/dL).

Tableau 5 : Méthodes de dosage des différents paramètres hormonaux.

Paramètres hormonaux	Valeurs normales	Méthode de dosage
CLU/24h	5,5-37,5 nmol/mmol de créatinine urinaire	Technique immunologique chimioluminescente (Beckman Access)
Cortisolémie	7-21 µg/dL	Technique immunologique chimioluminescente (Beckman Access)
ACTH	9-52 pg/mL	Technique immunologique chimioluminescente (Beckman Access)
SDHEA	H: 1330-4410 ng/mL F: 333-3333 ng/mL Fm : 320-2040 ng/mL	Technique immunologique chimioluminescente (Beckman Access)
17 OHP	H : 0,5-2,4 ng/mL F phase f : 0,1-1,1 ng/mL F phase l : 0,7-3,1 ng/mL Fm : 0,08-1,3 ng/mL	RIA
TEBG	F: 18-83 nmol/L H: 15-43 nmol/L	RIA
Rénine c/d	3-16/3-33 pg/mL	RIA
Aldostérone c/d	10-172/30-355 pg/mL	RIA
Métanéphrines urinaires fractionnées (NMN+MN)/créatinine urinaire	< 0,354 µmol/nmol de créatinine urinaire	HPLC
Dérivés méthoxylés plasmatiques	Métadrénaline 300-1000 pg/mL Normétadrénaline 1000-4000 pg/mL	HPLC
Chromogranine A	19-98 µg/L	RIA

H : homme ; F : femme ; Fm : femme ménopausée ; Phase f : phase folliculaire ; Phase l : phase lutéale ; NMN : normétanéphrines ; MN : métanéphrines ; RIA : Radio-Immuno-Assay ; HPLC : Haute Performance Liquide Chromatographie ; c/d : couché/debout.

Tableau 6 : Méthodes de dosage des différents paramètres métaboliques.

Paramètres métaboliques	Valeurs normales	Méthode de dosage
Triglycérides	< 1,50 g/L	Technique enzymatique et révélation colorimétrique par spectrophotomètre
Cholesterol total	< 2,00 g/L	
HDLc	0,30- 1,00 g/L	
LDLc	1,10-1,90 g/L	
Glycémie à jeun	0,70-0,95 g/L	Hexokinase
Insulinémie	5-25 µUI/mL	Technique immunologique chimiluminescente (Beckman Access)
HbA1c	4-6 %	HPLC

Tableau 7 : Méthodes de dosage des différents paramètres de la fibrinolyse.

Paramètres coagulation/fibrinolyse	Valeurs normales	Méthode de dosage
t-PA total	2-12 ng/mL	Enzymatique ELISA
PAI-1 libre	2-15 UI/mL	Enzymatique ELISA
Fibrinogène	1,5-3,5 g/L	Temps de coagulation

6. Analyse statistique

Les données numériques ont été enregistrées par le logiciel Excel. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm écart sur la moyenne (esm). Les antécédents cardio-vasculaires et thromboemboliques, les hypertendus, les diabétiques, la découverte d'une intolérance au glucose à partir de l'HGPO, les patients porteurs d'un syndrome métabolique et les fumeurs sont exprimés en effectif avec pourcentage sur la population totale. En premier, nous avons exposé les résultats pour l'effectif total des adénomes surrenaliens non sécrétants de notre étude.

Puis nous avons comparé l'ensemble des paramètres cliniques, hormonaux, métaboliques et fibrinolytiques sur deux groupes individualisés dans notre effectif total, en fonction de la taille de l'adénome (15 adénomes < 2 cm vs 10 adénomes \geq 2 cm). Pour la taille de l'adénome, la mesure du plus grand diamètre a été utilisée et pour les HMBS le plus grand diamètre des nodules a été retenu.

Enfin, nous avons comparés les mêmes paramètres en individualisant sur l'effectif total les porteurs ou non-porteurs d'un syndrome métabolique (12 porteurs de syndrome métabolique SM+ vs 13 non-porteurs de syndrome métabolique SM-). Le syndrome métabolique a été défini selon les critères de l'IDF 2005 (Fédération Internationale du Diabète) avec comme critère obligatoire une obésité abdominale (tour de taille supérieur à 80 cm chez la femme et supérieur à 94 cm chez l'homme), associée au moins à deux autres critères parmi les quatre suivants : glycémie veineuse à jeun > 1,0 g/L ou diabète de type 2; triglycérides > 1,5 g/L; HTA > 130/85 mmHg ; HDLc < 0,50 g/L chez la femme et < 0,40 g/L chez l'homme.

La comparaison des groupes a été faite avec le test de Student, les résultats sont considérés significatifs si $p \leq 0,05$. L'étude corrélative entre les critères de l'adénome (taille, CLU, freinage) et les critères du syndrome métabolique, a été réalisée avec le coefficient de corrélation linéaire de Spearman, significative si $p \leq 0,05$.

III. RESULTATS

1. Evaluation clinique, hormonale, métabolique et de la fibrinolyse de la population de porteurs d'un adénome surrénalien non sécrétant

Nous présentons les résultats de patients porteurs d'un adénome ou d'une hyperplasie macronodulaire des surrénales (HMBS). Pour plus de clarté sous le terme « adénome », seront sous-entendus adénomes et HMBS non sécrétant. Parmi notre population, 3 patients présentaient une HMBS avec plus grand diamètre de nodule retenu étant respectivement de 0,8 cm ; 1,3 cm et 1,3 cm.

Tableau 8 : Paramètres cliniques, hormonaux, métaboliques et fibrinolytiques ; de la population totale de porteurs d'un adénome surrénalien non sécrétant. Moyennes \pm esm.

	Non sécrétant (n=25)
Taille de la tumeur (cm)	1,8 \pm 0,8
Age (ans)	57,7 \pm 11,9
Sexe (H/F)	15 H/10 F
IMC (kg/m ²)	28,8 \pm 4,7
Tour de taille (cm)*	101,2 \pm 11,3
TA systolique (mmHg)	129,9 \pm 18,1
TA diastolique (mmHg)	76,9 \pm 11,7
Syndrome métabolique**	12 (48%)
HTA ou antihypertenseur	12 (48%)
Antécédents cardiovasculaires	3 (12%)
Thromboemboliques	0
Intolérance au glucose	6 (24%)
Diabète de type 2***	4 (16%)
Tabagisme	12 (48%)
CLU/24h (5,5-37,5 nmol/mmol créatinine urinaire)	16,1 \pm 5,7
Freinage minute (< 1,8 μ g/dL)	1,2 \pm 0,3
Cortisol de 8h (7-21 μ g/dL)	15,2 \pm 4,3
ACTH de 8h (9-52 pg/mL)	23,5 \pm 12,7
SDHEA (1330-4410 ng/mL) ^h	796,6 \pm 639,4
17 OHP (0,5-2,24 ng/mL) ^h	0,8 \pm 0,4
Triglycérides (< 1,5 g/L)	1,1 \pm 0,5
Cholestérol total (< 2,0 g/L)	2,0 \pm 0,4
LDLc (1,1-1,9 g/L)	1,3 \pm 0,3
HDLc (0,3-1,0 g/L)	0,5 \pm 0,2
Glycémie à jeun (0,7-0,95 g/L)	1,0 \pm 0,2
Glycémie à 2h de l'HGPO (< 1,6 g/L)	1,2 \pm 0,4
Insulinémie à jeun (5-25 μ UI/mL)	9,4 \pm 8,6
Insulinémie à 2h de l'HGPO (< 80 μ UI/mL)	44,3 \pm 49,7
HOMA (< 2,4)	2,4 \pm 2,8
PAI-1 libre (2-15 UI/mL)	13,9 \pm 12,5
t-PA total (2-12 ng/mL)	11,3 \pm 6,5
Fibrinogène (1,5-3,5 g/L)	3,2 \pm 0,7

*Tour de taille moyen des 10 femmes de l'étude : 101,6 \pm 11,7 cm.

Tour de taille moyen des 15 hommes de l'étude : 100,9 \pm 11,4 cm.

**Syndrome métabolique défini selon les critères de l'IDF 2005.

***Aucun de nos patients diabétiques n'était sous insulinothérapie (un étant sous régime seul, deux sous metformine seule, un sous gliclazide/metformine/inhibiteurs de la DPP-4).

^h Normes chez l'homme.

2. Comparaison de la population de porteurs d'un adénome surrénalien non sécrétant, en fonction de la taille de l'adénome

Nous avons individualisé deux groupes sur notre effectif total de porteurs d'un adénome surrénalien non sécrétant afin de comparer les paramètres cliniques, hormonaux, métaboliques et fibrinolytiques des 15 patients avec taille de l'adénome strictement inférieure à 2 cm, avec les 10 patients ayant une taille d'adénome surrénalien supérieur ou égale à 2 cm.

Tableau 9 : Comparaison clinique, hormonale, métabolique et de la fibrinolyse du groupe adénomes surrenaliens non sécrétants avec taille de l'adénome <2 cm avec le groupe adénomes surrenaliens non sécrétants avec taille de l'adénome ≥ 2cm. Moyennes ± esm.

	Effectif total (n=25)	Adénomes < 2 (n=15)	Adénomes ≥ 2 (n=10)	p
Taille de la tumeur (cm)	1,8 ± 0,8	1,2 ± 0,2	2,4 ± 0,7	0,0003
Age (ans)	57,7 ± 11,9	54,9 ± 11,3	62,0 ± 12,2	ns
Sexe (H/F)	15 H/10 F	11H/4F	4H/6F	-
IMC (kg/m²)	28,8 ± 4,7	29,3 ± 5,2	28,1 ± 3,8	-
Tour de taille (cm)	101,2 ± 11,3	102,1 ± 11,0*	99,9 ± 12,1**	-
TA systolique (mmHg)	129,9 ± 18,1	129,9 ± 19,6	129,8 ± 16,5	-
TA diastolique (mmHg)	76,9 ± 11,7	77,3 ± 11,9	76,4 ± 11,9	-
Syndrome métabolique	12	7	5	-
HTA ou antihypertenseur	12	8	4	-
Antécédents cardiovasculaires	3	2	1	-
Thromboemboliques	0	0	0	-
Intolérance au glucose	6	3	3	-
Diabète de type 2	4	4	0	-
Tabagisme	12	7	5	-
CLU/24h (5,5-37,5 nmol/mmol créatinine urinaire)	16,1 ± 5,7	14,3 ± 4,0	18,8 ± 6,7	0,09
Freinage minute (< 1,8 µg/dL)	1,2 ± 0,3	1,1 ± 0,4	1,3 ± 0,3	-
Cortisol de 8h (7-21 µg/dL)	15,2 ± 4,3	14,9 ± 4,7	15,6 ± 3,7	-
ACTH de 8h (9-52 pg/mL)	23,5 ± 12,7	23,9 ± 15,8	23,0 ± 6,5	-
SDHEA (1330-4410 ng/ml)^h	796,6 ± 639,4	881,0 ± 758,6	670,1 ± 406,5	-
17 OHP (0,5-2,24 ng/ml)^h	0,8 ± 0,4	0,9 ± 0,5	0,7 ± 0,3	-
Triglycérides (< 1,5 g/l)	1,1 ± 0,5	1,0 ± 0,4	1,2 ± 0,6	-
Cholesterol total (< 2,0 g/l)	2,0 ± 0,4	1,9 ± 0,3	2,2 ± 0,4	-
LDLc (1,1-1,9 g/l)	1,3 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,4 ± 0,4	-
HDLc (0,3-1,0 g/l)	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,2	-
Glycémie à jeun (0,7-0,95 g/l)	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,2	-
Glycémie à 2h de l'HGPO (< 1,6 g/l)	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,5	-
Insulinémie à jeun (5-25 µUI/mL)	9,4 ± 8,6	8,7 ± 7,9	10,6 ± 10,0	-
Insulinémie à 2h de l'HGPO (< 80 µUI/mL)	44,3 ± 49,7	33,2 ± 25,5	60,8 ± 71,3	-
HOMA (< 2,4)	2,4 ± 2,8	2,3 ± 2,9	2,6 ± 2,8	-
PAI-1 libre (2-15 UI/ml)	13,9 ± 12,5	13,1 ± 11,4	15,1 ± 14,6	-
t-PA total (2-12 ng/ml)	11,3 ± 6,5	9,9 ± 6,1	13,5 ± 6,6	-
Fibrinogène (1,5-3,5 g/l)	3,2 ± 0,7	3,1 ± 0,7	3,3 ± 0,7	-

- * **Tour de taille moyen des 4 femmes avec adénome < 2 cm : $104,5 \pm 9,5$ cm.**
Tour de taille moyen des 11 hommes avec adénome < 2 cm : $101,2 \pm 11,8$ cm.
- ** **Tour de taille moyen des 6 femmes avec adénome ≥ 2 cm : $99,7 \pm 13,4$ cm.**
Tour de taille moyen des 4 hommes avec adénome ≥ 2 cm : $100,3 \pm 11,9$ cm.

3. Comparaison de la population de porteurs d'un adénome surrénalien non sécrétant, en fonction de l'association ou non avec un syndrome métabolique

Nous avons séparé l'effectif total des adénomes surrénaliens non fonctionnels en deux groupes, en fonction de l'association ou non avec un syndrome métabolique selon les critères de l'IDF 2005. Comparaison des 12 patients avec syndrome métabolique associé (syndrome métabolique + ou SM +) avec 13 patients sans syndrome métabolique (syndrome métabolique – ou SM –).

Tableau 10 : Comparaison clinique, hormonale, métabolique et de la fibrinolyse des groupes SM + et SM -, de patients porteurs d'un adénome surrénalien non sécrétant. Moyennes ± esm.

	Effectif total (n=25)	SM + (n=12)	SM - (n=13)	p
Taille de la tumeur (cm)	1,8 ± 0,8	1,6 ± 0,5	1,8 ± 0,9	ns
Age (ans)	57,7 ± 11,9	61,3 ± 10,5	54,5 ± 12,6	-
Sexe (H/F)	15 H/10 F	7H/5F	8H/5F	-
IMC (kg/m ²)	28,8 ± 4,7	31,9 ± 3,8	26,0 ± 3,6	0,0006
Tour de taille (cm)	101,2 ± 11,3	109,3 ± 7,9*	93,8 ± 8,5**	0,0001
TA systolique (mmHg)	129,9 ± 18,1	138,3 ± 15,9	122,2 ± 16,9	0,02
TA diastolique (mmHg)	76,9 ± 11,7	81,0 ± 10,7	73,2 ± 11,7	0,09
HTA ou antihypertenseur	12	8	4	-
Antécédents cardiovasculaires	3	2	1	-
Thromboemboliques	0	0	0	-
Intolérance au glucose	6	4	2	-
Diabète de type 2	4	4	0	-
Tabagisme	12	3	9	-
CLU/24h (5,5-37,5 nmol/mmol créatinine urinaire)	16,1 ± 5,7	16,5 ± 5,8	15,8 ± 5,8	-
Freinage minute (< 1,8 µg/dL)	1,2 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,3 ± 0,3	-
Cortisol de 8h (7-21 µg/dL)	15,2 ± 4,3	16,5 ± 4,7	14,0 ± 3,6	-
ACTH de 8h (9-52 pg/mL)	23,5 ± 12,7	26,2 ± 12,9	21,1 ± 12,6	-
SDHEA (1330-4410 ng/ml) ^h	796,6 ± 639,4	726,6 ± 460,1	861,3 ± 783,7	-
17 OHP (0,5-2,24 ng/ml) ^h	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,5	-
Triglycérides (< 1,5 g/l)	1,1 ± 0,5	1,2 ± 0,5	1,0 ± 0,4	-
Cholestérol total (< 2,0 g/l)	2,0 ± 0,4	2,1 ± 0,4	2,0 ± 0,4	-
LDLc (1,1-1,9 g/l)	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,4	1,2 ± 0,3	-
HDLc (0,3-1,0 g/l)	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,2	-
Glycémie à jeun (0,7-0,95 g/l)	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,2	0,9 ± 0,1	<0,0001
Glycémie à 2h de l'HGPO (< 1,6 g/l)	1,2 ± 0,4	1,3 ± 0,5	1,1 ± 0,3	-
Insulinémie à jeun (5-25 µUI/mL)	9,4 ± 8,6	12,8 ± 10,8	6,3 ± 4,5	0,07
Insulinémie à 2h de l'HGPO (< 80 µUI/mL)	44,3 ± 49,7	62,8 ± 66,2	27,2 ± 16,5	0,09
HOMA (< 2,4)	2,4 ± 2,8	3,5 ± 3,6	1,4 ± 1,1	0,07
PAI-1 libre (2-15 UI/ml)	13,9 ± 12,5	20,7 ± 12,9	7,6 ± 8,4	0,008
t-PA total (2-12 ng/ml)	11,3 ± 6,5	14,9 ± 7,4	8,0 ± 3,0	0,009
Fibrinogène (1,5-3,5 g/l)	3,2 ± 0,7	3,1 ± 0,7	3,3 ± 0,7	-

*Tour de taille moyen des 5 femmes SM+: 107,4 ± 8,2 cm.

Tour de taille moyen des 7 hommes SM+: 110,6 ± 8,1 cm.

** Tour de taille moyen des 5 femmes SM-: 95,8 ± 12,4 cm.

Tour de taille moyen des 8 hommes SM-: 92,5 ± 5,6 cm.

4. Etude corrélative

Tableau 11: Etude corrélative avec le coefficient de Spearman entre les paramètres métaboliques, hormonaux et de la fibrinolyse de l'adénome surrénalien non sécrétant.

	Taille	CLU	Freinage
Glycémie à jeun	-0,40**	-0,09	-0,22
Glycémie à 2h	-0,18	0,08	-0,21
Insulinémie à jeun	-0,02	-0,02	-0,37
Insulinémie à 2h	0,17	-0,004	-0,24
HOMA	-0,07	0,12	-0,37*
Triglycérides	0,07	0,03	-0,27
PAI-1 libre	0,09	0,06	-0,21
t-PA total	0,09	0,15	-0,05
Fibrinogène	0,17	-0,15	-0,15

**p≤0,05 ; *p=0,06

Corrélation entre la taille de l'adénome et la glycémie à jeun

Il existe une corrélation significative inverse entre les valeurs de la taille de l'adénome et la glycémie à jeun, avec un coefficient de corrélation égal à $-0,40$ ($p \leq 0,05$).

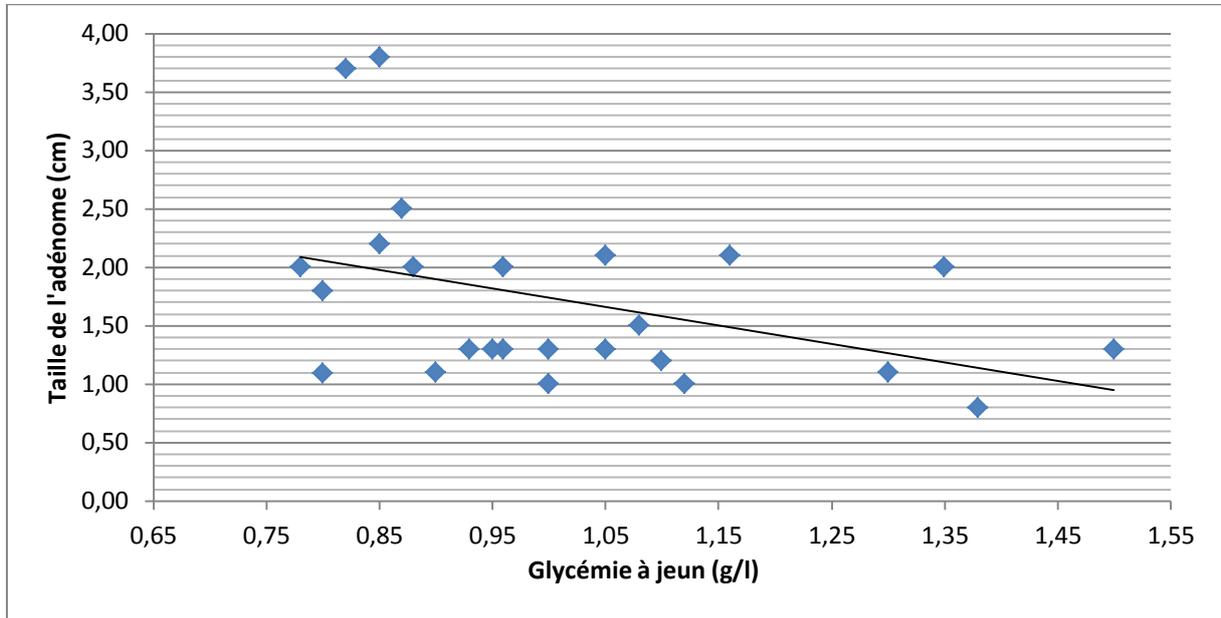


Figure 11 : corrélation entre la taille de l'adénome et la glycémie à jeun.

Corrélation entre les valeurs du test de freinage à la dexaméthasone et l'index HOMA

Corrélation inverse non significative mais révélant une tendance entre les valeurs du test de freinage et l'insulino-résistance, avec un coefficient de corrélation égal à $-0,37$ ($p=0,06$).

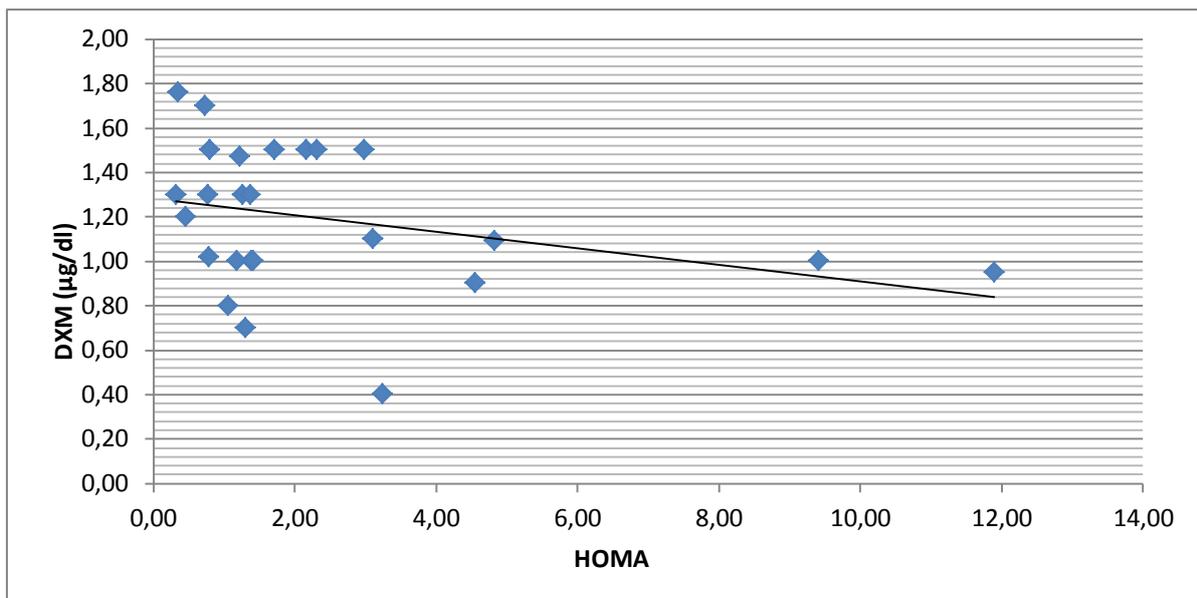


Figure 12 : Corrélation entre le test de freinage à la dexaméthasone (DXM) et l'index d'insulino-résistance HOMA.

Corrélation entre l'index HOMA et le PAI-1

Il existe une corrélation positive entre le PAI-1 et le HOMA, avec un coefficient de corrélation égal à 0,36 ($p=0,05$).

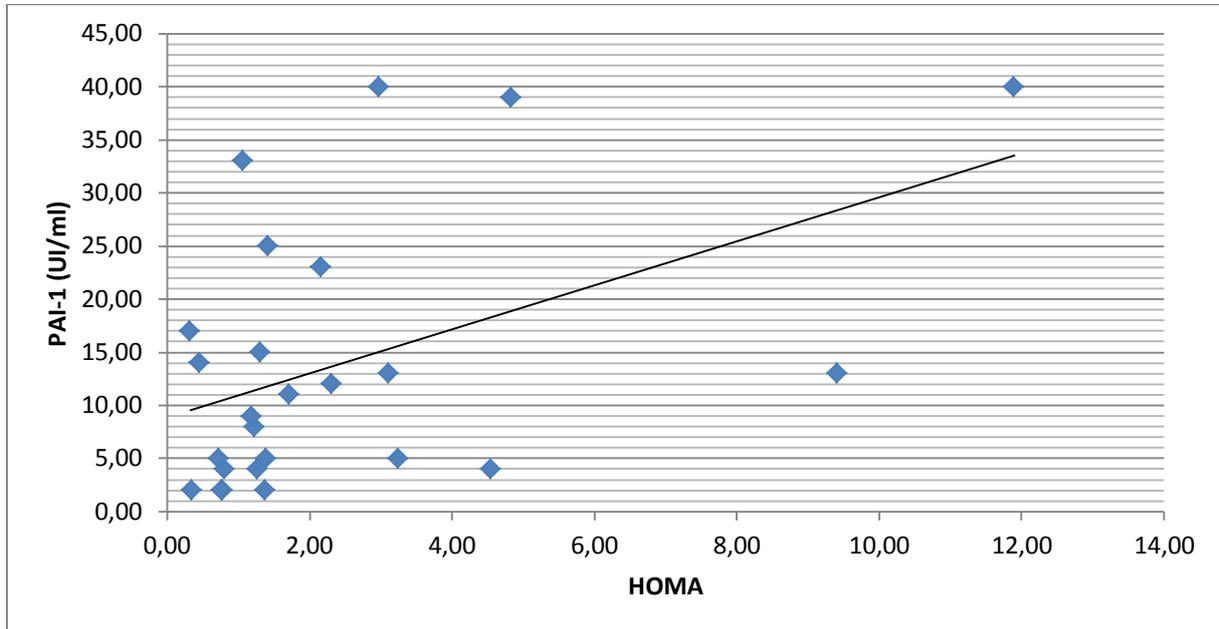


Figure 13 : Corrélation entre le taux de PAI-1 et l'index d'insulino-résistance HOMA.

IV. DISCUSSION

Parmi les tumeurs bénignes surrénaliennes, l'adénome et l'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales (HMBS) sont les étiologies les plus fréquemment retrouvées. Ces tumeurs peuvent rester non fonctionnelles, la sécrétion de cortisol à un degré variable restera indosable, ou bien il s'agira d'adénomes cortisoliques infracliniques (ACIC) qui pourront révéler un syndrome de Cushing clinique [132]. Malgré une sécrétion cortisolique très faible, il est bien décrit que ces ACIC exposent les patients au syndrome métabolique avec une incidence plus importante pour l'intolérance au glucose, le diabète de type 2, l'obésité et l'HTA [57]. On observe une augmentation de la masse grasse et un risque plus important de développer des maladies cardio-vasculaires [133].

Notre étude a recherché si ces mêmes risques étaient observés chez des patients porteurs d'un adénome surrénalien (ou HMBS) non sécrétant, en étudiant le statut métabolique et la

fibrinolyse sur une population de porteurs d'adénome surrénalien découvert fortuitement sans critère diagnostique en faveur d'une hypersécrétion hormonale.

Sur 321 incidentalomes surrénaliens explorés sur la période d'avril 2003 à novembre 2014 au CHU d'Amiens dans le service d'endocrinologie ; 53 patients ont été exclus pour antécédents personnels néoplasiques ; 104 patients avaient une hypersécrétion ou une suspicion d'hypersécrétion hormonale d'origine surrénalienne ; 30 patients n'avaient pas les critères morphologiques radiologiques en faveur d'un adénome surrénalien bénin de taille inférieure à 4 cm ; 11 patients ont été exclus pour corticothérapie le plus souvent inhalée, pour dépression sévère ou pour éthyliste chronique. Pour 98 patients nous avons des données manquantes, le plus souvent le bilan de la fibrinolyse. Au total 25 patients avec adénome surrénalien non sécrétant ont été inclus dans notre étude pour exploration du statut hormonal, métabolique et fibrinolytique (*tableau 8*).

Notre population de porteurs d'un adénome surrénalien non sécrétant présente une taille moyenne tumorale de $1,8 \pm 0,8$ (esm 1 à 2,6 cm), donc moyenne inférieure à 2 cm ce qui selon la reprise des revues de la littérature de Barzon.L [5] représente un risque de malignité quasiment nul et un faible risque d'hypersécrétion (*figure 2 et figure 6*).

Contrairement à la plupart des séries récentes [10, 79, 80, 81], le sexe ratio femme/homme de la population totale de notre étude était à 0,66 donc inférieur à 1. La prévalence plus élevée des femmes, constatée dans la plupart des séries s'explique par la fréquence plus élevée des douleurs abdominales amenant à la réalisation d'un scanner à ce niveau. Dans notre étude, un biais de recrutement peut expliquer cet inversement du ratio femme/homme (éloignement du service de gastroentérologie et de gynécologie). Par contre la moyenne d'âge rejoint celle de la plupart des séries, elle est de $57,7 \pm 11,9$ ans [10, 79, 80, 81].

La plupart des patients de l'étude, porteur d'un adénome surrénalien non fonctionnel, présente également des caractéristiques cliniques et biologiques définissant le syndrome métabolique et notamment l'obésité abdominale (tour de taille moyen pour les hommes de $100,9 \pm 11,4$ cm et pour les femmes de $101,6 \pm 11,7$ cm). 12 patients sur les 25 (48%) répondent à la définition du syndrome métabolique selon les critères de l'IDF 2005 (Fédération Internationale du Diabète), dont 5 femmes et 7 hommes (soit 50% de la population féminine et 46,6 % de la population masculine de l'étude). La fréquence du syndrome métabolique dans notre étude, est donc deux fois plus élevée par rapport à celle de la population française. En effet en

France en 2007, selon l'ancienne définition du NCEP-ATP III (qui définit le syndrome métabolique quand on observe 3 des 5 critères suivants: obésité abdominale avec tour de taille supérieur à 102 cm chez l'homme et supérieur à 88 cm chez la femme ; glycémie veineuse à jeun supérieure ou égale à 1,1 g/L ; triglycémie supérieure ou égale à 1,5 g/L ; tension artérielle supérieure ou égale à 130/85 mmHg ; HDLc inférieur à 0,5 g/L chez la femme et inférieur à 0,4 g/L chez l'homme [134]), le syndrome métabolique touchait 23,5% des hommes âgés de 35 à 64 ans et 17,9% des femmes dans la même tranche d'âge [135]. Dans notre population de porteurs d'un adénome surrénalien non hypersécrétant, 48% des sujets présentent un syndrome métabolique avec discrète prédominance pour la population féminine, ce qui présage du lien entre adénome surrénalien non fonctionnel et insulino-résistance ; bien qu'il puisse exister un biais si l'on considère que les critères de l'IDF 2005 sont plus stricts que ceux du NCEP-ATP III. Ceci plaide en faveur de l'hypothèse selon laquelle les adénomes surrénaliens pourraient être une manifestation du syndrome métabolique [95].

Ces résultats sont en accord avec ceux d'Ivović.M [80], qui met en évidence une insulino-sensibilité plus faible pour un groupe de 70 patients non diabétiques, porteurs d'incidentalome surrénalien non fonctionnel, par rapport à un groupe de 35 sujets sains, l'index HOMA étant significativement plus élevé pour le premier groupe ($p=0,049$) ; par ailleurs il existait également une différence significative pour le HOMA ($p=0.003$) entre le groupe de 37 patients porteurs d'ACIC et le groupe de sujets sains ; alors qu'il n'y avait pas de différence significative entre les incidentalomes non fonctionnels et ACIC. Le syndrome d'insulino-résistance serait donc lié à l'adénome surrénalien indépendamment de son degré de sécrétion cortisolique, en effet on observe une diminution de la sensibilité à l'insuline ainsi qu'une dysfonction de la cellule bêta pancréatique qui augmente sa sécrétion, que l'adénome surrénalien soit considéré comme non sécrétant ou avec sécrétion cortisolique infraclinique [80, 81]. Comme nous l'avons vu, le mécanisme évoqué pour expliquer le lien entre adénome cortisolique infraclinique et syndrome métabolique, serait dû à l'excès de sécrétion de glucocorticoïdes. L'excès de glucocorticoïdes altère la sensibilité hépatique à l'insuline avec diminution de la glycogénèse et augmentation de la néoglucogénèse, une diminution de la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques engendrant une hyperglycémie. En ce qui concerne les adénomes non sécrétant également responsables d'insulino-résistance, l'hypothèse évoquée par Morelli.V [136] serait celle du polymorphisme des récepteurs aux glucocorticoïdes qui peuvent avoir des réponses explosives avec de faible sécrétion de cortisol et des répercussions métaboliques très variées selon la prédisposition de chaque individu.

Dans la population totale de notre étude, la TA systolique et la TA diastolique sont en moyenne respectivement de $129,9 \pm 18,1$ et $76,9 \pm 11,7$ mmHg ; 12 patients sur 25 (48%) présentent une HTA (TA systolique ≥ 140 mmHg et/ou TA diastolique ≥ 90 mmHg) ou prennent un traitement antihypertenseur. Si on se réfère aux critères de définition du syndrome métabolique de la NCEP-ATPIII ou de l'IDF 2005 (HTA si TA systolique ≥ 130 mmHg et/ou TA diastolique ≥ 85 mmHg), la fréquence s'élève même à 68% (17 patients sur 25). Ces valeurs sont un peu plus élevées que dans certaines séries [70, 79]. Mais dans la revue de Barzon.L et al [47] la prévalence de l'HTA parmi les adénomes varie de 40 à 90%.

4 patients de notre étude sur 25 (16%) sont diabétiques, résultat comparable à celui de l'étude multicentrique italienne de 2014 dans une population d'adénomes surrenaliens non fonctionnels [79]. Le pourcentage des diabétiques est plus élevé dans le reste de la littérature avec 24% dans la série de Rossi.R et al [10] et 36% dans la série de Fernandez-Real.JM et al [77]. Par contre, dans notre étude, la fréquence de l'intolérance au glucose est plus élevée avec 6 patients sur 25, soit 24 % contre 12% dans la série de Rossi.R [10] ; l'intolérance au glucose est un des critères du syndrome métabolique, elle est également un facteur de risque de maladies cardio-vasculaires [137].

32% des patients de l'étude présentant un adénome non sécrétant sont obèses (IMC ≥ 30 kg/m²), et 40% sont en surpoids (IMC compris entre 25 et 30). Dans la revue de Barzon.L et al [47] la prévalence de l'obésité varie de 35 à 50%. L'IMC moyen de notre population est de $28,8 \pm 4,7$ kg/m², semblable à ce qui est observé dans la littérature aussi bien pour les sujets porteurs d'un adénome surrenalien cortisolique que d'un adénome surrenalien non hypersécrétant [79, 80].

Dans notre population de patients porteurs d'un adénome surrenalien non sécrétant, 12% (3 patients/25 ; également fumeurs) ont des antécédents cardio-vasculaires avec notamment artériopathie oblitérante des membres inférieurs, endartériectomie des troncs supra-aortiques et fibrillation auriculaire. Ce pourcentage est plus élevé que pour la population de porteurs d'un adénome surrenalien non fonctionnel de l'étude multicentrique italienne de 2014 [79], qui présentait 6 % d'évènement cardio-vasculaire. Le pourcentage élevé de 48 % de fumeurs (12 patients/25) de notre étude peut expliquer les antécédents athéromateux plus marqués et donc le pourcentage élevé d'antécédents cardio-vasculaires, en comparaison avec la littérature où l'on constate des taux de tabagisme actif moindres. Enfin il est à noter l'absence d'antécédent thromboembolique sur l'ensemble de notre population.

Sur le plan hormonal, notre population requiert tous les critères diagnostiques de l'adénome surrénalien non fonctionnel. Le freinage du cortisol de 8h après test à la dexaméthasone est plus marqué que dans d'autres séries, avec des valeurs de $1,2\pm 0,3$ $\mu\text{g/dL}$ vs $1,6\pm 0,8$ $\mu\text{g/dL}$ pour le groupe de porteurs d'un adénome surrénalien non sécrétant de l'étude multicentrique italienne de 2014 [79]. En effet, pour notre étude nous avons utilisé un seuil de cortisol après freinage minute à la dexaméthasone à $1,8$ $\mu\text{g/dL}$, volontairement bas comparé à d'autres équipes [59, 132, 138], afin d'obtenir une meilleure sensibilité pour sélectionner les adénomes non sécrétant. De même le taux moyen d'ACTH de 8h est plus élevé dans notre étude $23,5\pm 12,7$ pg/mL vs $16,1\pm 11,5$ pg/mL [79]. La moyenne du cortisol libre urinaire sur 24 heures est à $16,1\pm 5,7$ nmol/mmol créatinine urinaire et le cortisol de 8h est à $15,2\pm 4,3$ $\mu\text{g/dL}$, en faveur d'une absence de sécrétion cortisolique autonome. Enfin les taux de SDHEA ($796,6\pm 639,4$ ng/mL) et de 17 OHP ($0,8\pm 0,4$ ng/mL) sont tout à fait dans les normes. Les adénomes surrénaliens que nous avons étudiés ont donc un caractère non sécrétant avéré.

Sur le plan métabolique, sur notre effectif global de patients porteurs d'adénome surrénalien non hypersécrétant, on objective une moyenne dans les normes hautes pour l'index HOMA à $2,4\pm 2,8$; en lien avec notre pourcentage élevé (48 %) de patients présentant un syndrome métabolique. Le taux moyen de triglycérides est de $1,1\pm 0,5$ g/L particulièrement bas par rapport à la littérature (taux moyen à $1,46\pm 0,7$ g/L pour la population avec freinage à la dexaméthasone $< 1,8$ $\mu\text{g/dL}$ dans l'étude d'Anderwald.CH [81], alors même qu'il s'agissait d'une population de 200 sujets non diabétiques). 17 patients sur 25, soit 68 % de la population totale d'adénomes non sécrétant, présentent au moins une anomalie du bilan lipidique ; malgré cela nos moyennes sont dans les normes pour le LDLc de $1,3\pm 0,3$ g/L , pour le HDLc de $0,5\pm 0,2$ g/L et pour le cholestérol total de $2,0\pm 0,4$ g/L . Dans la littérature, les dyslipidémies sont également fréquemment observées chez les porteurs d'adénome surrénalien non fonctionnel présentant un pourcentage important de syndrome métabolique. Dans l'étude multicentrique italienne de 2014 [79], 70 sujets sur 167 (soit 41,9 %) présentent une anomalie du bilan lipidique. Notre taux moyen de glycémie à jeun est élevée ($1,0\pm 0,2$ g/L), alors que les taux d'insulinémie à jeun ($9,4\pm 8,6$ $\mu\text{UI/mL}$) et à 2 heures de l'HGPO ($44,3\pm 49,7$ $\mu\text{UI/mL}$) ne sont pas en faveur d'un hyperinsulinisme franc, ainsi pour les adénomes surrénaliens non sécrétant le métabolisme serait en faveur d'un état d'insulino-résistance associée à une hyperglycémie plutôt qu'à un hyperinsulinisme compensatoire [96]. Ces marqueurs d'insulino-résistance prédisposant donc cette population à un risque élevé de maladie cardiovasculaire [65].

Des anomalies de la fibrinolyse et de la coagulation sont aussi constatées dans notre population de porteurs d'adénome surrénalien non sécrétant. 13 patients sur 25 (52%) ont au moins une anomalie du système fibrinolytique ou de la coagulation (parmi les paramètres étudiés : PAI-1 libre, t-PA total et fibrinogène). Pour Ambrosi.B et al [127], une anomalie de la coagulation ou fibrinolyse était constatée pour 5/11 patients porteurs de syndrome de Cushing (soit 45 %) et pour 6/12 patients avec incidentalome surrénalien (soit 50 %). Le taux de PAI-1 libre moyen de notre population de 25 patients est de $13,9 \pm 12,5$ UI/mL, dans les valeurs hautes de la norme, comme le taux de t-PA total moyen qui est de $11,3 \pm 6,5$ ng/mL. Le t-PA mesuré dans notre étude est le t-PA total : ce dosage mesure à la fois le t-PA libre actif et celui lié à son inhibiteur le PAI. Le taux moyen de fibrinogène se trouve également dans les valeurs hautes à $3,2 \pm 0,7$ g/L. Dans l'étude d'Ambrosi.B et al [127], le fibrinogène était modérément plus élevé dans le groupe incidentalome, comparé au groupe contrôle mais de manière non significative ($3,2 \pm 27,9$ vs $2,8 \pm 9,1$ g/L).

Nous avons comparé les données cliniques, hormonales, métaboliques et de la fibrinolyse sur deux sous-groupes de notre effectif total que nous avons individualisé en fonction de la taille de l'adénome surrénalien (*tableau 9*). Ainsi nous avons constitué un groupe de 15 patients avec adénome dont la taille est strictement inférieure à 2 cm (taille moyenne de la tumeur de $1,2 \pm 0,2$ cm) et un deuxième groupe de 10 patients avec adénome supérieur ou égal à 2 cm (taille moyenne de la tumeur de $2,4 \pm 0,7$ cm). Nous ne retrouvons pas de différence significative entre ces deux groupes sur le plan clinique, métabolique et fibrinolytique. En revanche sur le plan hormonal le cortisol libre urinaire a une tendance à être plus élevé pour le groupe avec taille de l'adénome \geq à 2 cm ($18,8 \pm 6,7$ vs $14,3 \pm 4,0$ nmol/mmol de créatinine urinaire ; $p=0,09$) ; ce qui peut présager d'une possible évolution vers une sécrétion cortisolique pour les adénomes avec taille de la tumeur initiale plus importante. L'étude multicentrique italienne de 2014 [79], a mis en évidence une tendance selon laquelle l'évolution vers la sécrétion cortisolique d'un adénome surrénalien non sécrétant dépendait de sa taille initiale, de la bilatéralité des lésions surrénaliennes et du taux de cortisol initial après freinage par dexaméthasone. Cette étude a analysé une population de 167 patients avec adénome surrénalien non fonctionnel, sur un suivi de 5 ans, et 15 patients ont évolué vers une sécrétion cortisolique. En comparant les données à la fin et au début de ce suivi, le groupe de ces 15 patients avait en fin de suivi un freinage négatif à la dexaméthasone ($1,9 \pm 0,6$ versus $1,6 \pm 0,8$ $\mu\text{g/dL}$) et une taille moyenne de la tumeur plus élevée ($2,8 \pm 0,7$ versus $2,2 \pm 0,7$

cm), les auteurs ont également évoqué un risque d'évolution vers une hypersécrétion plus important en cas de syndrome métabolique associé [79].

Nous avons ensuite comparé deux sous-groupes de notre effectif total de porteurs d'un adénome surrénalien non fonctionnel, en fonction de l'association ou non avec un syndrome métabolique, selon les critères de l'IDF 2005 (*tableau 10*). Nous avons individualisé un groupe de 12 patients porteurs d'adénome surrénalien non sécrétant avec syndrome métabolique associé SM+ et un groupe de 13 patients sans syndrome métabolique associé SM-. Le groupe SM+ par rapport au groupe SM- présentait, comme on pouvait s'y attendre, des moyennes plus élevées pour l'âge ($61,3 \pm 10,5$ vs $54,5 \pm 12,6$ ans) ; pour l'IMC ($31,9 \pm 3,8$ vs $26,0 \pm 3,6$ kg/m², $p=0,0006$) ; pour le tour de taille moyen tout sexe confondu ($109,3 \pm 7,9$ vs $93,8 \pm 8,5$ cm, $p=0,0001$) ; pour la tension artérielle systolique ($138,3 \pm 15,9$ vs $122,2 \pm 16,9$ mmHg, $p=0,02$) et diastolique ($81,0 \pm 10,7$ vs $73,2 \pm 11,7$ mmHg, $p=0,09$). Tous nos patients diabétiques et la plupart des intolérants au glucose (4/6) font partie du groupe syndrome métabolique +, de même pour les sujets hypertendus (8/12). 2 patients sur les 3 présentant un antécédent cardio-vasculaire sont inclus dans le groupe syndrome métabolique +. En revanche la majorité des patients fumeurs de notre étude faisait partie du groupe syndrome métabolique- (9/12, soit 75 %). Nous n'avons pas constaté de différence significative sur le plan hormonal entre les deux groupes SM + et SM -. En revanche sur le plan métabolique, nous observons, comme attendu, une différence significative de la glycémie à jeun entre le groupe SM + et le groupe SM - ($1,2 \pm 0,2$ vs $0,9 \pm 0,1$ g/L, $p < 0,0001$) ; en effet le groupe avec syndrome métabolique regroupe l'ensemble des patients diabétiques et 66 % des intolérants au glucose de l'effectif total de notre étude ; cette différence peut encore s'expliquer par la moyenne d'âge plus élevée de ce groupe. Nous n'observons pas d'hyperinsulinisme franc à jeun ou à deux heures de l'HGPO pour les deux groupes, cependant pour les patients porteurs d'un adénome surrénalien non sécrétant avec syndrome métabolique associé on observe une tendance à l'élévation du taux d'insulinémie comparativement aux patients sans syndrome métabolique associé (insulinémie à jeun à $12,8 \pm 10,8$ µUI/mL vs $6,3 \pm 4,5$ µUI/mL, $p=0,07$; insulinémie à 2 heures à $62,8 \pm 66,2$ vs $27,2 \pm 16,5$ µUI/mL, $p=0,09$). Dans le groupe SM+ avec taux de glycémie et insulinémie à jeun plus élevés, l'index HOMA est de ce fait plus important que pour le groupe SM- ($3,5 \pm 3,6$ vs $1,4 \pm 1,1$; $p=0,07$), résultat comparable à certaines études ($3,4 \pm 0,1$ dans la série d'Ivović.M [80]). Il semblerait donc que pour nos patients porteurs d'un adénome surrénalien non hypersécrétant, le mécanisme soit plus en rapport avec une insulino-résistance associée à une hyperglycémie, plutôt qu'à un

hyperinsulinisme compensatoire ; mais la balance de ces mécanismes est variable selon les sujets. Pour ce qui est du bilan lipidique il n'y avait pas de différence entre les deux groupes SM+ et SM-.

Une anomalie de la fibrinolyse ou de la coagulation a été constatée chez 8 patients des 12 présentant un syndrome métabolique associé (soit 66,6% du groupe SM+) et chez 5 patients des 13 ne présentant pas de syndrome métabolique (soit 38,5 % du groupe SM-). En effet, dans les états d'insulino-résistance, comme dans le syndrome métabolique [109], il existe une hypercoagulabilité et une hypofibrinolyse [110]. Nos résultats sont similaires à ceux de la littérature, puisque le taux de PAI-1 (principal inhibiteur du système fibrinolytique) est dans notre étude bien corrélé à l'index HOMA, avec un coefficient de corrélation égal à 0,36 ($p=0,05$). Pour les 12 patients avec syndrome métabolique +, le PAI-1 moyen est significativement élevé à $20,7 \pm 12,9$ vs $7,6 \pm 8,4$ UI/mL pour le groupe syndrome métabolique- ($p=0,008$). Mertens.I et al [109], établit un lien entre l'ensemble des composants du syndrome d'insulino-résistance et le taux de PAI élevé en partie à cause du tissu adipeux volumineux ; mais aussi par le mécanisme d'hyperinsulinisme chronique. Selon Mertens.I, l'obésité ne serait pas un facteur pouvant influencer directement le taux de PAI-1, car il est associé à la leptine mais est indépendant de la masse grasse. A la différence du taux de fibrinogène qui lui est corrélé positivement et significativement avec l'indice de masse corporelle. Ainsi pour notre population SM+ d'obèses avec IMC moyen de $31,9 \pm 3,8$ kg/m² ; la différence significative constatée pour le taux de PAI-1 par rapport à la population SM- ($p=0,008$) serait bien en lien avec l'insulino-résistance. Nous pouvons formuler l'hypothèse selon laquelle les adénomes surrenaliens non sécrétant ont un retentissement sur la fibrinolyse non négligeable, s'ils sont associés à un syndrome métabolique (corrélation positive significative entre PAI et HOMA), avec de ce fait une prédisposition plus élevée au risque cardio-vasculaire. Ainsi nous pouvons suggérer que la sécrétion cortisolique minime des adénomes surrenaliens non hypersécrétant, qui est non détectable biologiquement, ne soit pas suffisante pour induire directement des anomalies de la fibrinolyse, indépendamment du syndrome métabolique. Résultat concordant avec certaines séries [67, 131] évoquant une augmentation de la morbidité et mortalité cardio-vasculaire pour les adénomes surrenaliens dont la cortisolémie après freinage à la dexaméthasone est supérieure à $1,8$ µg/dL. Mais d'autres mécanismes peuvent justifier cet état d'hypofibrinolyse, comme l'hyperinsulinisme chronique qui même s'il n'est pas franc, est plus marqué dans le groupe syndrome métabolique +. Cette atteinte majeure de la coagulation et du système fibrinolytique, chez des patients porteurs d'un

adénome surrénalien avec syndrome métabolique associé, suggère donc pour cette population la nécessité d'un suivi précis voire d'une prise en charge chirurgicale, afin de prévenir d'un éventuel évènement cardio-vasculaire ou thromboembolique.

Cette différence au niveau du PAI-1 pourrait être encore plus importante si l'on considère le biais qu'induit le tabagisme sur le taux de PAI-1. En effet, la majorité des fumeurs de l'étude sont inclus dans le sous-groupe syndrome métabolique – (9 sur 12 fumeurs dans ce sous-groupe soit 75 %). Or nous savons que le tabac influence de façon positive le taux de PAI [139].

Nous avons également constaté une différence significative entre les deux sous-groupes pour le taux de t-PA total qui est très élevé en cas de syndrome métabolique associé (élévation en parallèle de celle du PAI-1) à $14,9 \pm 7,4$ vs $8,0 \pm 3,0$ ng/mL, $p=0,009$. Dans notre étude, nous avons dosé le taux de t-PA total (regroupant le t-PA libre et celui lié à son inhibiteur) ; qui est dans les valeurs hautes, puisque très probablement en rapport avec l'élévation du PAI-1 qui lui est lié. Enfin, il n'y a pas de différence significative constatée entre les sous-groupes étudiés, en ce qui concerne le taux de fibrinogène ($3,1 \pm 0,7$ vs $3,3 \pm 0,7$ g/L).

Sur le plan morphologique, les adénomes de notre étude ont une taille moyenne de $1,8 \pm 0,8$ cm, nous n'avons retrouvé aucune différence significative entre les groupes SM+ et SM- ($1,6 \pm 0,5$ vs $1,8 \pm 0,9$ cm), valeur qui semble en faveur d'une absence de sécrétion cortisolique si l'on considère les données de la littérature. Effectivement, dans l'étude multicentrique italienne de 2014 [79], pour le groupe d'adénomes non fonctionnels la moyenne était de $2,2 \pm 0,7$ cm; en revanche pour le groupe d'ACIC la moyenne était de $2,8 \pm 0,9$ cm. L'analyse courbe ROC de cette étude a établi un seuil pour lequel la taille de l'adénome est en faveur d'un risque d'évolution vers une sécrétion cortisolique, ce seuil étant de 2,4 cm (sensibilité 73,3%; spécificité 60,5%; valeur prédictive positive 14,3%; valeur prédictive négative 96,2%; $P = 0,014$). Nous ne pouvons évaluer ce seuil sur notre population par manque d'effectif (4 patients seulement présentant une taille d'adénome supérieure à 2,4 cm).

Notre étude corrélative entre les critères de l'adénome (taille, CLU, freinage) et les critères du syndrome métabolique, réalisée avec le coefficient de corrélation linéaire de Spearman, a mis en évidence une corrélation significative inverse entre les valeurs de la taille de l'adénome et la glycémie à jeun, avec un coefficient de corrélation égal à $-0,40$ ($p \leq 0,05$). La glycémie à jeun étant plus élevée pour les adénomes de plus petite taille. Notre population de diabétiques étant inclus dans le groupe adénomes < 2 cm peut induire un biais, mais ces résultats sont

aussi concordants avec l'hypothèse selon laquelle l'insulino-résistance constatée en cas d'adénome surrénalien non sécrétant, indépendamment d'une sécrétion cortisolique avérée, diminuerait la sensibilité à l'insuline par polymorphisme des récepteurs aux glucocorticoïdes créant des troubles métaboliques, en particulier l'hyperglycémie à jeun. Une dysfonction de la cellule bêta pancréatique qui augmente sa sécrétion d'insuline, que l'adénome surrénalien soit hypersécrétant ou non fonctionnel, est souvent associée [80, 81], ce que nous ne constatons pas dans notre groupe d'adénomes < 2cm puisque les taux d'insulinémie sont bas. Les taux d'insulinémie sont en revanche plus élevés dans le groupe adénome ≥ 2 cm, par rapport au groupe avec adénome < 2 cm même si cette différence n'est pas significative (insulinémie à jeun $10,6 \pm 10,0$ vs $8,7 \pm 7,9$ $\mu\text{UI/mL}$; insulinémie à 2 h de l'HGPO $60,8 \pm 71,3$ vs $33,2 \pm 25,5$ $\mu\text{UI/mL}$). Cette tendance à l'hyperinsulinisme aurait un effet mitogénique sur les cellules surrénaliennes, en augmentant la taille de l'adénome qui progressivement va s'autonomiser et sécréter en excès du cortisol (tendance plus élevée du taux de cortisol libre urinaire d'ailleurs constatée pour le groupe adénomes ≥ 2 cm), aggravant l'insulino-résistance par son action antagoniste de l'insuline. La balance entre ces effets semble expliquer pourquoi certains patients avec adénomes surrénaliens ont une insulino-résistance associée à un hyperinsulinisme compensatoire et d'autres une insulino-résistance associée à une hyperglycémie [96].

Nous avons établi une corrélation inverse non significative mais révélant une tendance entre les valeurs du test de freinage et l'insulino-résistance, avec un coefficient de corrélation égal à $-0,37$ ($p=0,06$). Ainsi plus le freinage par dexaméthasone est important et plus l'index HOMA d'insulino-résistance serait élevé. L'étude d'Ivović.M et al [80], par une analyse de régression linéaire a montré que le freinage par 1 mg de dexaméthasone ne peut être utilisé en tant que prédicteur d'insulino-résistance chez les porteurs d'un adénome surrénalien. Nous avons vu que l'insulino-résistance associée à l'adénome surrénalien non sécrétant serait indépendante d'une hypersécrétion cortisolique, par possible polymorphisme des récepteurs aux glucocorticoïdes ayant une plus forte sensibilité aux glucocorticoïdes. Ainsi pour les adénomes surrénaliens non fonctionnels la sécrétion cortisolique non détectable biologiquement peut suffire pour engendrer des troubles métaboliques avec insulino-résistance (l'index HOMA n'étant pas corrélé positivement avec le test de freinage à la dexaméthasone, puisque indépendant de la sécrétion cortisolique franche dans l'adénome surrénalien non sécrétant) [80, 81]. Cette insulino-résistance étant un important facteur de

risque cardio-vasculaire, il faut donc s'astreindre à la rechercher chez tous les patients porteurs d'un adénome surrénalien qu'il soit sécrétant ou non.

Aucune corrélation n'a été retrouvée entre le degré d'hypersécrétion cortisolique et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse.

V. CONCLUSION

Quand nous comparons ces données avec la littérature, il est souvent établi un lien entre la taille de l'adénome et une évolution vers une hypersécrétion. Nous retrouvons dans notre étude un lien entre la taille de l'adénome et le cortisol libre urinaire, pouvant en témoigner. Il existe probablement un continuum entre les adénomes non sécrétant et l'évolution vers une sécrétion.

Notre population de porteurs d'adénome surrénalien non fonctionnel objective un pourcentage de syndrome métabolique deux fois plus important que dans la population générale. Les adénomes surrénaliens pourraient donc être une manifestation du syndrome métabolique. L'insulino-résistance est majeure que l'adénome soit sécrétant ou non, le mécanisme impliqué dans la diminution de la sensibilité à l'insuline ne serait donc pas directement lié à la sécrétion cortisolique (hypothèse du polymorphisme des récepteurs aux glucocorticoïdes). La faible sécrétion cortisolique, indétectable biologiquement, des adénomes non hypersécrétant, pouvant engendrer une réponse explosive au niveau de certains récepteurs aux glucocorticoïdes induisant des dysrégulations métaboliques (syndrome d'insulino-résistance). Pour les adénomes non sécrétant le métabolisme serait en faveur d'un état d'insulino-résistance associé à une hyperglycémie plutôt qu'à un hyperinsulinisme compensatoire, mais la balance de ces mécanismes est variable selon les sujets. Ces marqueurs d'insulino-résistance prédisposent donc cette population à un risque élevé de maladie cardio-vasculaire.

Les états d'insulino-résistance sont associés à une hypercoagulabilité et une hypofibrinolyse (la sécrétion de PAI-1, marqueur principal d'hypofibrinolyse, étant dépendante de l'adiposité abdominale et de l'hyperinsulinisme). Notre étude a mis en évidence une élévation significative des marqueurs de coagulation et de fibrinolyse (t-PA total, PAI-1 libre, fibrinogène) lorsque les adénomes surrénaliens non sécrétant sont associés à un syndrome

métabolique, avec de ce fait une prédisposition plus importante au risque cardio-vasculaire, par hypercoagulabilité et hypofibrinolyse. La sécrétion cortisolique non détectable biologiquement des adénomes surrenaliens non fonctionnels ne serait donc pas suffisante pour induire directement des anomalies de la fibrinolyse, indépendamment du syndrome métabolique. Cette atteinte majeure de la coagulation et du système fibrinolytique, suggère donc pour cette population la nécessité d'un suivi précis selon la sévérité du syndrome métabolique, afin de prévenir d'un éventuel évènement cardio-vasculaire ou thromboembolique.

Ces données peuvent nous faire reconsidérer la prise en charge des adénomes surrenaliens non fonctionnels, qui sont quasiment aussi souvent associés à un syndrome métabolique que les ACIC, avec retentissement sur la fibrinolyse, facteur de risque majeur d'évènement cardio-vasculaire ou thromboembolique. Ainsi ces patients pourraient bénéficier d'une prise en charge adaptée en intégrant l'ensemble des paramètres cliniques, hormonaux, métaboliques et de la fibrinolyse. Les modalités de surveillance seront intensifiées en cas de troubles métaboliques ou de la fibrinolyse associés, une prise en charge chirurgicale pourrait même être envisagée si elle semble justifiée.

La poursuite de cette étude prospective avec une analyse multivariée de l'ensemble de ces paramètres et un suivi de l'évolution de ces adénomes, pourra appuyer ces premiers résultats. Ainsi la cohorte sera suffisante pour dégager suffisamment de paramètres précis et proposer une prise en charge adaptée, en fonction non seulement du statut hormonal mais aussi du statut métabolique et de la fibrinolyse.

VI. LIMITES

Les limites de notre étude sont potentiellement nombreuses, il s'agit d'une étude monocentrique avec faible effectif. Un groupe contrôle de sujets sains aurait pu nous permettre d'individualiser plus de différence métaboliques ou fibrinolytiques chez les patients porteurs d'un adénome surrenaliens. Il existe également des biais du fait de notre population de diabétiques qui aurait pu être appariée. Il convient de considérer ce travail comme une première réflexion devant conduire à la réalisation d'une étude de plus grande valeur statistique prospective randomisée multicentrique avec groupe contrôle et appariements pour certains paramètres cliniques.

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Tabarin.A, Bardet.S, Bertherat.J, Dupas.B, Chabre.O, Hamoir.E et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2008; 69:487-500.
2. Chidiac.RM, Aron.DC. Incidentalomas. A disease of modern technology. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997 Mar; 26(1):233-253.
3. Davenport.C, Liew.A, Doherty.B, Win.HH, Misran.H, Hanna.S et al. The prevalence of adrenal incidentaloma in routine clinical practice. *Endocrine*. 2011; 40:80-83.
4. Young.WF. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med*. 2007; 356:601-10.
5. Barzon.L, Sonino.N, Fallo.F, Palu.G, Boscaro.M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2003; 149:273-285.
6. Mansmann.G, Lau.J, Balk.E, Rothberg.M, Miyachi.Y, Bornstein.SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004; 25(2):309-40.
7. Grumbach.MM, Biller.BM, Braunstein.GD, Campbell.KK, Carney.JA, Godley.PA et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 2003; 138(5):424-9.
8. Mantero.F, Terzolo.M, Arnaldi.G et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2):637-44.
9. Bulow.B, Ahren.B. Adrenal incidentaloma--experience of a standardized diagnostic programme in the Swedish prospective study. *J Intern Med* 2002; 252(3):239-46.
10. Rossi.R, Tauchmanova.L, Luciano.A, Di Martino.M, Battista.C, Del Viscovo.L et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(4) :1440-8.
11. Legmann.P, Charleux.F, Dessout.M, Bahurel.H, Gouya.H, Vignaux.O et al. Imagerie des surrénales. *Encyclopédie Medico-Chirurgicale, Endocrinologie-Nutrition*, 10-014-D-10, 2003, 15p.
12. Aso.Y, Homma.Y. A survey on incidental adrenal tumors in Japan. *Journal of Urology*. 1992; 147 :1478-1481.

13. Herrera.MF, Grant.CS, van Heerden.JA, Sheedy.PF, Ilstrup.DM. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery*. 1991; 110:1014–1021.
14. Barzon.L, Fallo.F, Sonino.N, Boscaro.M. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas. *European Journal of Endocrinology*. 2002; 146:61–66.
15. Bondanelli.M, Campo.M, Trasforini.G, Ambrosio.MR, Zatelli.MC, Franceschetti.P et al. Evaluation of hormonal function in a series of incidentally discovered adrenal masses. *Metabolism*. 1997; 46:107–113.
16. Linos.DA, Stylopoulos.N, Raptis.SA. Adrenaloma: a call for a more aggressive management. *World Journal of Surgery*. 1996; 20:788–793.
17. Murai.M, Baba.S, Nakashima.J, Tachibana.M. Management of incidentally discovered adrenal masses. *World Journal of Urology*. 1999; 17:9–14.
18. Kloss.RT, Gross.MD, Francis.IR, Korobkin.M, Shapiro.B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocrine reviews*. 1995; 16:460-479.
19. Leroy-Willig.A, Bittoun.J, Luton.JP, Louvel.A, Lefevre.JE, Bonnin.A et al. In vivo MR spectroscopic imaging of the adrenal glands: distinction between adenomas and carcinomas larger than 15 mm based on lipid content. *AJR Am J Roentgenol*. 1989 Oct;153(4):771-3.
20. Blake.MA, Kalra.MK, Sweeney.AT et al. Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row CT protocol with 10-minute delay. *Radiology*. 2006; 238(2):578-85.
21. Lee.MJ, Hahn.PF, Papanicolaou.N et al. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. *Radiology*. 1991; 179(2):415-8.
22. van Erkel.AR, van Gils.AP, Lequin.M, Kruitwagen.C, Bloem.JL, Falke.TH. CT and MR distinction of adenomas and nonadenomas of the adrenal gland. *J Comput Assist Tomogr*. 1994; 18(3):432-8.
23. Miyake.H, Takaki.H, Matsumoto.S, Yoshida.S, Maeda.T, Mori.H. Adrenal nonhyperfunctioning adenoma and nonadenoma: CT attenuation value as discriminative index. *Abdom Imaging*. 1995; 20(6):559-62.

24. McNicholas.MM, Lee.MJ, Mayo-Smith.WW, Hahn.PF, Boland.GW, Mueller.PR. An imaging algorithm for the differential diagnosis of adrenal adenomas and metastases. *AJR Am J Roentgenol.* 1995; 165(6):1453-9.
25. Korobkin.M, Brodeur.FJ, Francis.IR, Quint.LE, Dunnick.NR, Goodsitt.M. Delayed enhanced CT for differentiation of benign from malignant adrenal masses. *Radiology.* 1996; 200(3):737-42.
26. Outwater.EK, Siegelman.ES, Huang.AB, Birnbaum.BA. Adrenal masses: correlation between CT attenuation value and chemical shift ratio at MR imaging with in-phase and opposed-phase sequences. *Radiology.* 1996; 200(3):749-52.
27. Szolar.DH, Kammerhuber.F. Quantitative CT evaluation of adrenal gland masses: a step forward in the differentiation between adenomas and nonadenomas? *Radiology.* 1997; 202(2):517-21.
28. Boland.GW, Hahn.PF, Pena.C, Mueller.PR. Adrenal masses: characterization with delayed contrast-enhanced CT. *Radiology.* 1997; 202(3):693-6.
29. Hamrahian.AH, Ioachimescu.AG, Remer.EM et al. Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(2):871-7. 27
30. Boland.GW, Lee.MJ, Gazelle.GS, Halpern.EF, McNicholas.MM, Mueller.PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR Am J Roentgenol.* 1998; 171(1):201-4.
31. Caoili.EM, Korobkin.M, Francis.IR et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology.* 2002; 222 :629-633.
32. Ramsay.JA, Asa.SL, van Nostrand.AW, Hassaram.ST, de Harven.EP. Lipid degeneration in pheochromocytomas mimicking adrenal cortical tumors. *Am J Surg Pathol.* 1987; 11(6):480-6.
33. Blake.MA, Krishnamoorthy.SK, Boland.GW et al. Low-density pheochromocytoma on CT: a mimicker of adrenal adenoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2003; 181(6):1663-8.
34. Qiao.ZW, Xia.CM, Zhu.YB et al. First-pass perfusion computed tomography: initial experience in differentiating adrenal adenoma from metastasis. *Eur J Radiol* 2010; 73: 657-663.

35. Haider.MA, Ghai.S, Jhaveri.K, Lockwood.G. Chemical shift MR imaging of hyperattenuating (>10 HU) adrenal masses: does it still have a role? *Radiology*. 2004; 231(3):711-6.
36. Mayo-Smith.WW, Lee.MJ, McNicholas.MM, Hahn.PF, Boland.GW, Saini.S. Characterization of adrenal masses (< 5 cm) by use of chemical shift MR imaging: observer performance versus quantitative measures. *AJR Am J Roentgenol*. 1995; 165(1):91-5.
37. Bilbey.JH, McLoughlin.RF, Kurkjian.PS et al. MR imaging of adrenal masses: value of chemical-shift imaging for distinguishing adenomas from other tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 1995; 164(3):637-42.
38. Outwater.EK, Siegelman.ES, Radecki.PD, Piccoli.CW, Mitchell.DG. Distinction between benign and malignant adrenal masses: value of T1-weighted chemical-shift MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1995; 165(3):579-83.
39. Reinig.JW, Stutley.JE, Leonhardt.CM, Spicer.KM, Margolis.M, Caldwell.CB. Differentiation of adrenal masses with MR imaging: comparison of techniques. *Radiology*. 1994; 192(1):41-6.
40. Korobkin.M, Lombardi.TJ, Aisen.AM et al. Characterization of adrenal masses with chemical shift and gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1995; 197(2):411-8.
41. Israel.GM, Korobkin.M, Wang.C, Hecht.EN, Krinsky.GA. Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2004; 183(1):215-9.
42. Faria.JF, Goldman.SM, Szejnfeld.J et al. Adrenal masses: characterization with in vivo proton MR spectroscopy--initial experience. *Radiology* 2007; 245 : 788-797.
43. Ghander.C, Tenenbaum.F, Silvera.S, Groussin.L. Nouveautés en imagerie surrénalienne. Paris, 23-24 novembre 2012. Journées Guéritées.
44. SFE - Société Française d'Endocrinologie [en ligne]. Item 5 - Indications et stratégies d'utilisation des principaux examens d'imagerie: Imagerie surrénalienne. Mis à jour le 21 septembre 2011. Disponible sur <http://www.s fendocrino.org>.
45. Gross.MD, Shapiro.B, Bouffard.JA et al. Distinguishing benign from malignant eoadrenal masses. *Ann Intern Med*. 1988; 109(8):613-8.
46. Gross.MD, Shapiro.B, Francis.IR et al. Scintigraphic evaluation of clinically silent adrenal masses. *J Nucl Med*. 1994; 35(7):1145-52.

47. Barzon.L, Scaroni.C, Sonino.N, Fallo.F, Paoletta.A, Boscaro.M. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(2):520-6.
48. Boland.GW, Dwamena.BA, Jagtiani Sangwaiya.M et al. Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *Radiology.* 2011; 259 : 117-126.
49. Nunes.ML, Rault.A, Teynie.J et al. 18F-FDG PET for the identification of adrenocortical carcinomas among indeterminate adrenal tumors at computed tomography scanning. *World J Surg.* 2010; 34 : 1506-1510.
50. Leboulleux.S, Deandreis.D, Escourrou.C et al. Fluorodesoxyglucose uptake in the remaining adrenal glands during the follow-up of patients with adrenocortical carcinoma: do not consider it as malignancy. *Eur J Endocrinol.* 2011 ; 164 :89-94.
51. Newell-Price.J, Bertagna.X, Grossman.AB, Nieman.LK. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2006; 367(9522):1605-17.
52. Nieman.LK, Ilias.I. Evaluation and treatment of Cushing's syndrome. *Am J Med.* 2005; 118(12):1340-6.
53. Ravichandran.R, Lafferty.F, McGinniss.MJ, Taylor.HC. Congenital adrenal hyperplasia presenting as massive adrenal incidentalomas in the sixth decade of life: report of two patients with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(5):1776-9.
54. Seppel.T, Schlaghecke.R. Augmented 17 alpha-hydroxyprogesterone response to ACTH stimulation as evidence of decreased 21-hydroxylase activity in patients with incidentally discovered adrenal tumours ('incidentalomas'). *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994; 41(4):445-51.
55. Abiven.G, Coste.J, Groussin.L et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(7):2650-5.
56. Reincke.M, Nieke.J, Krestin.G-P, Saeger.W, Allolio.B, Winkelmann.W et al. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal « incidentalomas » : comparaison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 ; 75 :826-832.
57. Chiodini.I. Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:1223-1236.

58. Terzolo.M, Bovio.S, Reimondo.G et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34(2):423-39, x.
59. Terzolo.M et al. Subclinical Cushing's syndrome in Adrenal Incidentaloma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998; 48(1):89-97.
60. Terzolo.M, Stigliano.A, Chiodini.I, Loli.P, Furlani.L, Arnaldi.G et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*. 2011; 164:851-870.
61. Reimondo.G, Allasino.B, Bovio.S, Saba.L, Ardito.A, Angeli.A et al. Pros and cons of dexamethasone suppression test for screening of subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas. *J Endocrinol Invest*. 2011; 34(1):1-5.
62. Bernini.G, Moretti.A, Iaconi.P, Miccoli.P, Nami.R, Lucani.B et al. Anthropometric, haemodynamic, humoral and hormonal evaluation in patients with incidental adrenocortical adenomas before and after surgery. *Eur J Endocrinol*. 2003 Feb ; 148(2) :213-9.
63. Tauchmanovà.L, Rossi.R, Biondi.B, Pulcrano.M, Nuzzo.V, Palmieri.EA et al. Patients with subclinical cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Nov; 87(11):4872-8.
64. Tsuiki.M, Tanabe.A, Takagi.S, Naruse.M, Takano.K. Cardiovascular risks and their long-term clinical outcome in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocr J*. 2008 Aug; 55(4):737-45.
65. Di Dalmazi.G, Vicennati.V, Rinaldi.E, Morselli-Labate.AM, Giampalma.E, Mosconi.C et al. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study. *Eur J Endocrinol*. 2012; 166:669-677.
66. Terzolo.M, Pia.A, Ali.A, Osella.G, Reimondo.G, Bovio.S et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:998-1003.
67. Di Dalmazi.G, Vicennati.V, Garelli.S, Casadio.E, Rinaldi.E, Giampalma.E et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical

- Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2(5):396-405.
68. Debono.M, Prema.A, Hughes.TJ, Bull.M, Ross.RJ, Newell-Price.J. Visceral fat accumulation and postdexamethasone serum cortisol levels in patients with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(6):2383-2391.
69. Chiodini.I, Morelli.V, Salcuni.AS, Eller-Vainicher.C, Torlontano.M, Coletti.F et al. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2736-2745.
70. De Leo.M, Cozzolino.A, Colao.A, Pivonello.R. Subclinical Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug; 26(4):497-505.
71. Iacobone.M, Citton.M, Viel.G, Boetto.R, Bonadio.I, Mondì.I et al. Adrenalectomy may improve cardiovascular and metabolic impairment and ameliorate quality of life in patients with adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome. *Surgery.* 2012; 152:991-997.
72. Toniato.A, Merante-Boschin.I, Opocher.G, Pelizzo.MR, Schiavi.F, Ballotta.E. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. *Ann Surg.* 2009; 249:388-391.
73. Erbil.Y, Ademoğlu.E, Ozbey.N, Barbaros.U, Yanik.BT, Salmaslıoğlu.A et al. Evaluation of the cardiovascular risk in patients with subclinical Cushing syndrome before and after surgery. *World J Surg.* 2006; 30:1665-1671.
74. Debono.M, Chadarevian.R, Eastell.R, Ross.RJ, Newell-Price.J. Mifepristone reduces insulin resistance in patient volunteers with adrenal incidentalomas that secrete low levels of cortisol: a pilot study. *PLoS One.* 2013 ; 8(4):e60984.
75. Terzolo.M, Reimondo.G, Bovio.S, Angeli.A. Subclinical Cushing's syndrome. *Pituitary.* 2004 ; 7(4) :217-23.
76. Garrapa.GG, Pantanetti.P, Arnaldi.G, Mantero.F, Faloia.E. Body composition and metabolic features in women with adrenal incidentaloma or Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(11):5301-6.
77. Fernández-Real.JM, Engel.WR, Simó.R, Salinas.I, Webb.SM. Study of glucose tolerance in consecutive patients harbouring incidental adrenal tumours. *Clinical Endocrinology.* 1998; 49:53-61.

78. Tabarin.A, Enfer-Vattaut.S, Latrabe.V. Incidentalomes Surréaliens. Médecine Clinique Endocrinologie et Diabète. 2006; Hors Série(Mars):11-20.
79. Morelli.V, Reimondo.G, Giordano.R, Della Casa.S, Policola.C, Palmieri.S et al. Long-Term Follow-Up in Adrenal Incidentalomas : an Italian Multicenter Study. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(3):827-34.
80. Ivović.M, Marina.LV, Vujović.S, Tančić-Gajić.M, Stojanović.M, Radonjić.NV et al. Nondiabetic patients with either subclinical Cushing's or nonfunctional adrenal incidentalomas have lower insulin sensitivity than healthy controls: clinical implications. Metabolism. 2013; 62(6):786-92.
81. Anderwald.CH, Tura.A, Gessl.A, Luger.A, Pacini.G, Krebs.M et al. Adequately adapted insulin secretion and decreased hepatic insulin extraction cause elevated insulin concentrations in insulin resistant non-diabetic adrenal incidentaloma patients. PLoS One. 2013; 8(10):e77326.
82. Midorikawa.S, Sanada.H, Hashimoto.S, Suzuki.T, Watanabe.T. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection. Clin Endocrinol (Oxf) 2001;54(6):797-804.
83. Vandwalle.J (2010). Syndrome de Cushing infra-clinique : impact de la surrénalectomie sur les paramètres métaboliques pré-opératoires (Thèse de doctorat inédite). Université d'Amiens.
84. Dackiw.AP, Lee.JE, Gagel.RF, Evans.DB. Adrenal cortical carcinoma. World J Surg 2001;25(7):914-26.
85. Iacconi.P, Bendinelli.C, Miccoli.P, Bernini.GP. Re: A case of Cushing's syndrome due to adrenocortical carcinoma with recurrence 19 months after laparoscopic adrenalectomy. J Urol 1999;161(5):1580-1.
86. Schteingart.DE, Doherty.GM, Gauger.PG et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. Endocr Relat Cancer 2005; 12(3):667-80.
87. Thompson.GB, Grant.CS, van Heerden.JA et al. Laparoscopic versus open posterior adrenalectomy: a case-control study of 100 patients. Surgery 1997; 122(6):1132-6.
88. Winfield.HN, Hamilton.BD, Bravo.EL, Novick.AC. Laparoscopic adrenalectomy: the preferred choice? A comparison to open adrenalectomy. J Urol. 1998 Aug; 160(2):325-9.

89. Guazzoni.G, Cestari.A, Montorsi.F, Lanzi.R, Nava.L, Centemero.A et al. Eight-year experience with transperitoneal laparoscopic adrenal surgery. *J Urol.* 2001 Sep; 166(3): 820-4.
90. Emeriau.D, Vallee.V, Tauzin-Fin.P, Ballanger.P. Morbidity of unilateral and bilateral laparoscopic adrenalectomy according to the indication. Report of a series of 100 consecutive cases. *Prog Urol.* 2005 Sep; 15(4):626-31.
91. Palazzo.FF, Sebag.F, Sierra.M, Ippolito.G, Souteyrand.P, Henry.JF. Long-term outcome following laparoscopic adrenalectomy for large solid adrenal cortex tumors. *World J Surg* 2006;30(5):893-8.
92. Suzuki.K, Kageyama.S, Hirano.Y, Ushiyama.T, Rajamahanty.S, Fujita.K. Comparison of 3 surgical approaches to laparoscopic adrenalectomy: a non randomized, background matched analysis. *J Urol.* 2001 Aug; 166(2):437-43.
93. Jeschke.K, Janetschek.G, Peschel.R, Schellander.L, Bartsch.G, Henning.K. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas : indications, technique, and results. *Urology.* 2003 Jan ; 61(1) :69-72.
94. Bernini.GP, Moretti.A, Oriandini.C, Bardini.M, Taurino.C, Salvetti.A. Long-term morphological and hormonal follow-up in a single unit on 115 patients with adrenal incidentalomas. *Br J Cancer.* 2005; 92:1104-1109.
95. Reincke.M, Fasnacht.M, Vath.S, Mora.P, Allolio.B. Adrenal incidentalomas : a manifestation of the metabolic syndrome ? *Endocrine Research.* 1996 ; 22 :757-761.
96. Andrews.RC, Walker.BR. Glucocorticoids and insuline resistance: old hormones, new targets. *Clinical Science.* 1999; 96,513-523.
97. Strubbs.M, York.DA. Central regulation of parasympathic drive to pancreatic β -cells in the obese fa/fa rat. *Int. J. Obes.* 1991; 15:547-553.
98. Delaunay.F, Khan.A, Cintra.A, Davani.B, Ling.ZC, Andersson.A et al. Pancreatic β cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J. Clin. Invest.* 1997; 100(8):2094-8.
99. Lefebvre.H, Duparc.C, Prevost.G, Louiset.E. Le dialogue intra-surrénalien dans les hypercorticismes: perspectives thérapeutiques. Conférence présentée aux trente-troisièmes journées Nicolas Guéritée d'endocrinologie et maladies métaboliques. 29 et 30 novembre 2013, sous le patronage de la société française d'endocrinologie.

100. Lefebvre.H, Duparc.C, Chartrel.N et al. Intraadrenal adrenocorticotropin production in a case of bilateral macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:3035-3042.
101. Bertherat.J, Contesse.V, Louiset.E et al. In vivo and in vitro screening for illegitimate receptors in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome: identification of two cases of gonadotropin/gastric inhibitory polypeptide-dependent hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:1302-1310.
102. Joubert.M, Louiset.E, Do-Rego.JL et al. Aberrant adrenal sensitivity to vasopressin in adrenal tumours associated with subclinical or overt autonomous hypercortisolism: is this explained by an overexpression of vasopressin receptors? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 68:692-699.
103. Ehrhart-Bornstein.M, Hinson.JP, Bornstein.SR et al. Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocr Rev.* 1998; 19:101-143.
104. Stewart.PM. Tissue-specific Cushing's syndrome, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase and the redefinition of corticosteroid action. *European Journal of Endocrinology.* 2003; 149:163-168.
105. Wang.Y, Yan.C, Liu.L, Wang.W, Du.H, Fan.W et al. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 shRNA ameliorates glucocorticoid-induced insulin resistance and lipolysis in mouse abdominal adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015; 308(1):84-95.
106. Mune.T, Morita.H, Suzuki.T, Takahashi.Y, Isomura.Y, Tanahashi.T et al. Role of local 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase type 2 expression in determining the phenotype of adrenal adenomas. *J Clinical Endocrinol Metab.* 2003 ; 88(2) :864-870.
107. De Guia.RM, Rose.AJ, Sommerfeld.A, Seibert.O, Strzoda.D, Zota.A et al. microRNA-379 couples glucocorticoid hormones to dysfunctional lipid homeostasis. *EMBO J.* 2015 ; 34(3) :344-60.
108. Bowles.NP, Karatsoreos.IN, Li.X, Vemuri.VK, Wood.JA, Li.Z et al. A peripheral endocannabinoid mechanism contributes to glucocorticoid-mediated metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015; 112(1):285-90.
109. Mertens.I, Van Gaal.LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obesity reviews.* 2002; 3: 85-101.

110. Vague.P, Raccach.D, Scelles.V. Hypofibrinolysis and the insulin resistance syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995 May;19 Suppl 1:S11-5.
111. Skurk.T, Lee.YM, Rohrig.K, Hauner.H. Effect of angiotensin peptides on PAI expression and production in human adipocytes. *Horm Metab Res.* 2001; 33(4):196-200.
112. Alessi.MC, Bastelica.D, Morange.P, Berthet.B, Leduc.I, Verdier.M et al. Plasminogen activator inhibitor 1, transforming growth factor-beta 1, and BMI are closely associated in human adipose tissue during morbid obesity. *Diabetes.* 2000; 49:1374-1380.
113. Halleux.CM, Declerck.PJ, Tran.SL, Detry.R, Brichard.SM. Hormonal control of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression and production in human adipose tissue: stimulation by glucocorticoids and inhibition by catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(11):4097-105.
114. Erem.C, Nuhoglu.I, Yilmaz.M, Kocak.M, Demirel.A, Ucuncu.O et al. Blood coagulation and fibrinolysis in patients with Cushing's syndrome: increased plasminogen activator inhibitor-1, decreased tissue factor pathway inhibitor, and unchanged thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels. *J Endocrinol Invest.* 2009; 32(2):169-74.
115. Manetti.L, Bogazzi.F, Giovannetti.C, Raffaelli.V, Genovesi.M, Pellegrini.G et al. Changes in coagulation indexes and occurrence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: results from a prospective study before and after surgery. *European Journal of Endocrinology.* 2010; 163:783-791.
116. Kastelan.D, Dusek.T, Kraljevic.I, Polasek.O, Giljevic.Z, Solak.M et al. Hypercoagulability in Cushing's syndrome: the role of specific haemostatic and fibrinolytic markers. *Endocrine* 2009; 36(1):70-74.
117. van der Pas.R, de.BC, Leebeek.FW, de Maat.MP, Rijken.DC, Pereira.A et al. The hypercoagulable state in Cushing's disease is associated with increased levels of procoagulant factors and impaired fibrinolysis, but is not reversible after short-term biochemical remission induced by medical therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(4):1303-1310.
118. Patrassi.GM, Sartori.MT, Viero.ML, Scarano.L, Boscaro.M, Girolami.A. The fibrinolytic potential in patients with Cushing's disease: a clue to their hypercoagulable state. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 3(6):789-793.

119. Boscaro.M, Sonino.N, Scarda.A, Barzon.L, Fallo.F, Sartori.MT et al. Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8):3662-3666.
120. Juhan-Vague.I, Thompson.SG, Jespersen.J. Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris. The ECAT Angina Pectoris Study Group. *Arterioscler thromb*. 1993; 13(12):1865-73.
121. Jacoby.RC, Owings.JT, Ortega.T, Gosselin.R, Feldman.EC. Biochemical basis for the hypercoagulable state seen in Cushing syndrome; discussion 1006-7. *Arch Surg* 2001; 136(9):1003-1006.
122. Graversen.D, Vestergaard.P, Stochholm.K, Gravholt.CH, Jorgensen.JO. Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2012; 23(3):278-282.
123. Dekkers.OM, Horvath-Puho.E, Jorgensen.JO, Cannegieter.SC, Ehrenstein.V, Vandenbroucke.JP et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(6):2277-2284.
124. Van der Pas.R, Leebeek.FWG, Hofland.LJ, de Herder.WW, Feelders.RA. Hypercoagulability in Cushing's syndrome: prevalence, pathogenesis and treatment. *Clinical Endocrinology*. 2013; 78:481-488.
125. Isidori.A, Minnetti.M, Sbardella.E, Graziadio.C, Grossman.A. The spectrum of haemostatic abnormalities in glucocorticoid excess and defect. *Eur J Endocrinol*. first published on 18 May 2015, doi:10.1530/EJE-15-0308.
126. Swiatkowska-Stodulska.R, Kaniuka-Jakubowska.S, Wisniewski.P, Skibowska-Bielinska.A, Sworczak.K. The estimation of selected endogenous anticoagulation system parameters in patients with subclinical Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2011; 165 :865-871.
127. Ambrosi.B, Sartorio.A, Pizzocaro.A, Passini.E, Bottasso.B, Federici.A. Evaluation of haemostatic and fibrinolytic markers in patients with Cushing's syndrome and in patients with adrenal incidentaloma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000; 108(4):294-8.
128. Hamsten.A, de Faire.U, Walldius.G, Dahlén.G, Szamosi.A, Landou.C et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet*. 1987; 2:3-8.

129. Ridker.PM, Hennekens.CH, Stampfer.MJ, Manson.JE, Vaughan.DE. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. *Lancet*. 1994; 343:940-943.
130. Ernst.E, Resch.KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Int Med*. 1993 ; 118 :956-963.
131. Debono.M, Bradburn.M, Bull.M et al. Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas. *J Clinical Endocrinol Metab* 2014 Sep 19;jc20143007.
132. Reincke.M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinology and metabolism Clinics of North America*. 2000; 29:43-56.
133. Chiodini.I, Morelli.V, Masserini.B, Salcuni.AS, Eller-Vainicher.C, Viti.R et al. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009; 94(9): 3207-3214.
134. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
135. Dallongeville.J. Epidémiologie du syndrome métabolique et du risque cardiovasculaire. OMS/EGIR. Epidémiologie et Santé Publique, Institut Pasteur de Lille INSERM U744 Lille.
136. Morelli.V, Donadio.F, Eller-Vainicher.C et al. Role of glucocorticoid receptor polymorphism in adrenal incidentalomas. *Eur J Clin Invest* 2010; 40(9):803-11.
137. Chiasson.JL, Josse.RG, Gomis.R, Hanefeld.M, Karasik.A, Laakso.M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose Treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. *JAMA*. 2003; 290(4):486-494.
138. Tsagarakis.S, Roboti.C, Kokkoris.P, Vasiliou.V, Alevizakit.C, Thalassinou.N. Elevated post-dexamethasone suppression cortisol concentrations correlate with hormonal alterations of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with adrenal incidentalomas. *Clin Endocrinol*. 1998; 49:165-171.

139. Salahuddin.S, Prabhakaran.D, Roy.A. Pathophysiological Mechanisms of Tobacco-Related CVD. *Glob Heart*. 2012 Jul; 7(2):113-20.

« C'est au stade d'incidentalome qu'on guérit les corticosurrénales malins. »

X. Bertagna

RESUME

L'incidentalome surrénalien, étude du statut métabolique et de la fibrinolyse

Objectif Deux tiers des incidentalomes surrénaliens sont des tumeurs non fonctionnelles avec un état d'hypercortisolisme indosable, pouvant induire une insulino-résistance et hypofibrinolyse exposant au risque cardio-vasculaire. Notre objectif est d'analyser les liens entre ces adénomes, l'insulino-résistance et le taux de PAI-1 libre.

Matériel et méthodes Etude de cohorte prospective longitudinale réalisée dans le service d'endocrinologie du CHU d'Amiens entre avril 2003 et novembre 2014. Etaient inclus les patients porteurs d'une masse surrénalienne de découverte fortuite <1 an, naïfs de toute exploration hormonale, sans signe clinique ou biologique d'hypersecretion hormonale (freinage minute à la dexaméthasone <1,8 µg/dL, ACTH de 8h >5 pg/mL, CLU non élevé). La tumeur bénigne était <4cm avec densité spontanée homogène ≤10 UH. Les paramètres anthropométriques, métaboliques (HGPO, index de HOMA, syndrome métabolique selon les critères de l'IDF 2005) et fibrinolytiques (PAI-1 libre, t-PA total, fibrinogène) étaient analysés. Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne ± écart sur la moyenne, le test de Student permettait de comparer des sous-groupes avec résultats significatifs si $p \leq 0,05$. L'étude corrélatrice entre les critères de l'adénome (taille, CLU, freinage) et les critères du syndrome métabolique était réalisée avec le coefficient de corrélation linéaire de Spearman, significative si $p \leq 0,05$.

Résultats 25 patients inclus (15 H, 10 F, âge moyen 57,7±11,9 ans, TT 101,2±11,3 cm, HOMA 2,4±2,8, insulémie 2 h HGPO 44,3±49,7 µUI/mL, PAI-1 13,9±12,5 UI/mL, t-PA total 11,3±6,5 ng/mL, fibrinogène 3,2±0,7 g/L), dont 12 avaient un syndrome métabolique (48%). En individualisant ce groupe avec HOMA moyen (3,5±3,6) comparativement au groupe de 13 patients sans syndrome métabolique avec HOMA moyen (1,4±1,1), les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse étaient significativement élevés avec PAI-1 (20,7±12,9 vs 7,6±8,4 UI/mL, $p=0,008$), t-PA (14,9±7,4 vs 8,0±3,0 ng/mL, $p=0,009$). Une taille tumorale > à 2 cm avait tendance à être associée à une élévation du CLU ($p=0,09$). Aucune corrélation n'a été retrouvée entre le degré d'hypersecretion cortisolique et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse.

Discussion Les adénomes surrénaliens non fonctionnels souvent associés au syndrome métabolique et à l'hypofibrinolyse, doivent nous faire reconsidérer les modalités du bilan de suivi face au risque cardiovasculaire.

Mots-clés : incidentalome surrénalien, adénome surrénalien non fonctionnel, insulino-résistance, syndrome métabolique, fibrinolyse, PAI.

ABSTRACT

Adrenal incidentaloma, metabolic status and fibrinolysis analysis

Objective Two thirds of adrenal incidentalomas are nonfunctional with indosable state of hypercortisolism, induce insulin resistance and impaired fibrinolysis. This is a major cardiovascular risk factor. This study analyzes the links between these incidentalomas, insulin resistance and the rate of PAI-1.

Material and Methods Prospective longitudinal cohort study conducted in the Department of Endocrinology of the University Hospital of Amiens between April 2003 and November 2014. Included patients with adrenal mass discovered incidentally <1 year, without hormonal exploration, clinical or laboratory signs of hormonal hypersecretion (dexamethasone-suppression-test cortisol <1.8 µg/dL, morning plasma ACTH concentration > 5 pg/mL, non elevated UFC). The benign tumor was <4 cm with homogeneous density ≤10 UH. The anthropometric parameters, metabolic (OGTT, HOMA index, metabolic syndrome according to the criteria of the IDF 2005) and fibrinolytic (PAI-1 free, total t-PA, fibrinogen) were analyzed. Variables were expressed as mean ± SD of the mean, student test used with significant results $p \leq 0.05$. The correlative study between the criteria of the adenoma (size, UFC, pDexa) and criteria of metabolic syndrome was carried out with the linear correlation coefficient of Spearman, significant $p \leq 0.05$.

Results included 25 patients (15 H, 10 F, mean age 57.7±11.9 years, waist size 101.2±11.3 cm, HOMA 2.4±2.8, OGTT insulin 120 min 44.3±49.7 µUI/mL, PAI-1 13.9±12.5 UI/mL, t-PA 11.3±6.5 ng/mL, fibrinogen 3.2±0.7 g/L), of which 12 had metabolic syndrome (48%). Individualize this group with mean HOMA (3.5±3.6) compared to the group of 13 patients without metabolic syndrome with mean HOMA (1.4 ± 1.1), the parameters of coagulation and fibrinolysis were significantly elevated PAI-1 (20.7±12.9 vs. 7.6±8.4 UI/mL, $p=0.008$), t-PA (14.9±7.4 vs 8.0±3.0 ng/mL, $p=0.009$). Tumor size > 2 cm tended to be associated with a rise in UFC ($p=0.09$). No correlation was found between the degree of cortisolic hypersecretion and parameters of coagulation and fibrinolysis.

Discussion Nonfunctional adrenal adenomas associated with metabolic syndrome and impaired fibrinolysis, we must to reconsider the management of non secretant incidentaloma against cardiovascular risk.

Keywords: adrenal incidentaloma, nonfunctional adrenal adenoma, insulin resistance, metabolic syndrome, fibrinolysis, PAI.

