



Congrès de l'Endocrine Society : que retenir en pathologie surrénalienne ?

Thomas Cuny*

La grand-messe de l'endocrinologie s'est tenue cette année au cœur de l'Illinois pour le 16^e Congrès international d'endocrinologie (ICE). Fidèles à leur réputation, les sessions, relayées par les meilleurs orateurs dans leur domaine, ont comblé l'audience et apporté leur lot de nouveautés. Sans oublier Chicago, célèbre "Windy City", dont les multiples "parks" qui fleurissent en son cœur, véritables oasis urbaines, s'étirent le long du lac Michigan (Millennium Park, Grant Park, etc.) pour nous mener jusqu'au McCormick Place, le plus grand centre de conventions des États-Unis.

Il serait illusoire de prétendre rapporter objectivement, au travers de quelques lignes, l'ensemble des travaux originaux de ce congrès. On soulignera néanmoins les nombreuses communications relatives au syndrome de Cushing, eu égard à l'actualité scientifique de l'année, ou encore les recommandations actualisées pour la prise en charge des phéochromocytomes/paragangliomes.

Le syndrome de Cushing au menu du congrès de l'Endocrine Society

Plus d'un demi-siècle après sa description originelle (1932), le syndrome de Cushing (SC) continue de susciter l'engouement des endocrinologues, cliniciens et chercheurs. En attestent les nombreux travaux menés cette année, tous pour la plupart publiés dans des revues de renommée internationale. Entité rare, le SC résulte d'un vaste groupe de pathologies conduisant à un état d'hypercortisolisme chronique (*figure 1*). Parmi les causes périphériques figurent les adénomes cortisoliques et, à un degré moindre, l'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales (ou *Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia [BMAH]*), dont certaines dimensions physiopathologiques récemment découvertes ont été exposées lors du congrès.

En utilisant la technique dite d'*exome sequencing* (séquençage à haut débit de l'ensemble des régions

codantes du génome), F. Beuschlein et al. ont ainsi identifié des mutations somatiques du gène *PRKACA* (codant pour la sous-unité catalytique de la protéine kinase A) dans près de 37 % des adénomes cortico-surrénaux unilatéraux responsables d'un SC (1). À la lumière d'autres études publiées sur le sujet, la fréquence moyenne de ces mutations serait en réalité proche de 45 % (Beuschlein F, Endocrine Society 2014), ce qui dénote une fois de plus la place prépondérante occupée par la voie AMP cyclique (AMPC, second message intracellulaire)/PKA dans la physiopathologie des tumeurs de la glande surrénale (certaines mutations germinales de *PRKAR1A* pouvant conduire au complexe de Carney et à l'hyperplasie micronodulaire pigmentée des surrénales [PPNAD]). En particulier, la mutation L205R sur le gène *PRKACA* est retrouvée dans deux tiers des adénomes mutés (2), conduisant à un état d'activation constitutive de la voie de l'AMPC, bien que les mécanismes intimes de dérégulation (perte d'interaction ou non entre les sous-unités catalytiques et régulatrices) restent débattus. Sur le plan clinique, l'existence d'une mutation conduit préférentiellement à un phénotype plus sévère de la sécrétion de cortisol par l'adénome.

La BMAH représente quant à elle une cause marginale de SC (< 1 % de l'ensemble des causes répertoriées), généralement diagnostiquée chez l'adulte âgé de 40 à 60 ans, sur la présence au scanner de surrénales dont le volume est augmenté, de façon irrégulière et bila-

* Service d'endocrinologie adulte, CHU de Nancy, université de Lorraine.

térale. Outre un SC "parlant", l'existence d'une BMAH peut également résulter en un SC infra-clinique ou parfois même ne s'associer à aucune sécrétion pathologique (NS). Par le passé, l'identification de récepteurs illégitimes à la membrane des cellules corticosurrénales, rythmant la sécrétion de cortisol, avait marqué une avancée majeure dans la physiopathologie de la BMAH. Désormais, il faut aussi tenir compte des progrès réalisés en oncogénétique, avec l'identification par l'équipe du Pr Bertherat de mutations germinales du gène *ARMC5* chez 55 % des patients (*ARMC5_{mut}*) atteints de la maladie (3), une tendance confirmée par d'autres études (4, 5). *ARMC5* agit comme un gène suppresseur de tumeur, bien que son rôle précis demeure inconnu. Dans une étude de cohorte européenne, les caractéristiques cliniques montrent à la fois une proportion de SC "parlants", une tendance à l'hypertension artérielle et une absence de réponse à la prise alimentaire de la sécrétion de cortisol plus importantes dans le groupe *ARMC5_{mut}* comparé au groupe de patients non mutés (Bertherat *J. OR 14-1, Endocrine Society 2014*). À la lumière de ces données, l'avenir permettra sans doute de définir plus précisément ce qui apparaît comme un nouveau syndrome de prédisposition familiale au développement d'un SC surrénalien.

Le traitement du SC a également fait l'objet de nombreuses attentions. Sans revenir sur les différentes classes thérapeutiques utilisables (certaines n'étant pas officiellement approuvées dans cette indication) [figure 2], l'introduction récente du LCI-699 dans la vaste panoplie des inhibiteurs de la stéroïdogénèse aura retenu notre attention. Initialement utilisé à des fins antihypertensives, le LCI-699 inhibe la 11 β -hydroxylase tout comme le fait la Métopirone[®], mais avec une affinité plus importante et une demi-vie plasmatique plus longue (4 versus 2 h). Dans une étude de faisabilité, X. Bertagna et al. (6) ont traité 12 patients atteints de maladie de Cushing en utilisant le LCI-699; après 70 jours de traitement, la cortisolurie des 24 heures (cortisol libre urinaire [CLU]) était soit normalisée (n = 11) soit diminuée (n = 1) d'au moins 50 % chez tous les patients, au prix d'effets indésirables suggérant une insuffisance surrénalienne à minima (fatigue, nausée, diarrhée), qui disparaissaient seulement lorsque la posologie du LCI-699 était réduite. À noter que cette étude n'a relevé aucune hépatotoxicité inhérente à la molécule.

Le Pr Biller (Boston) a présenté les derniers résultats testant le LCI-699 sur une durée de 22 semaines chez 19 patients atteints de maladie de Cushing : 2 patients qui n'étaient pas contrôlés ont gardé des valeurs de CLU supérieures à la valeur normale, 2 autres ont interrompu

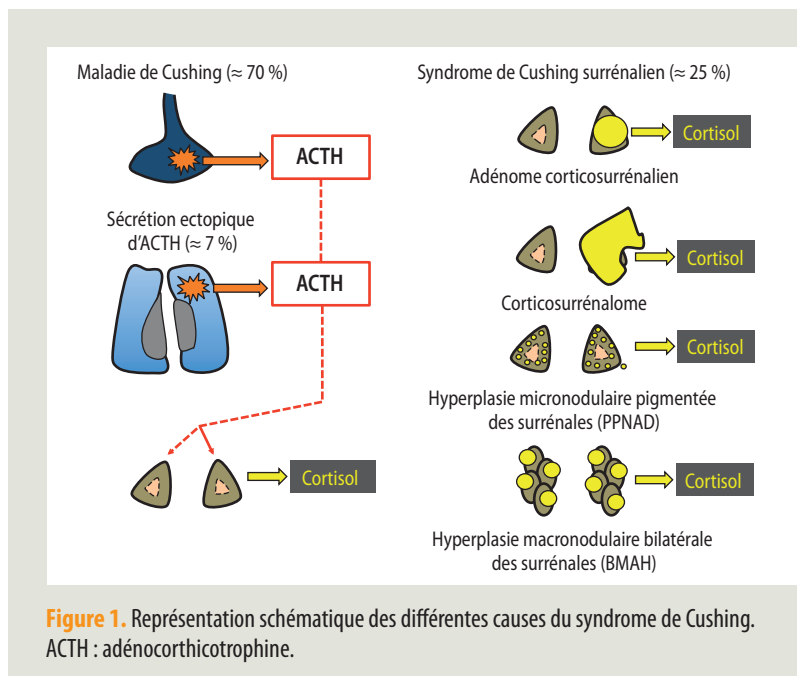


Figure 1. Représentation schématique des différentes causes du syndrome de Cushing. ACTH : adénocorticotrophine.

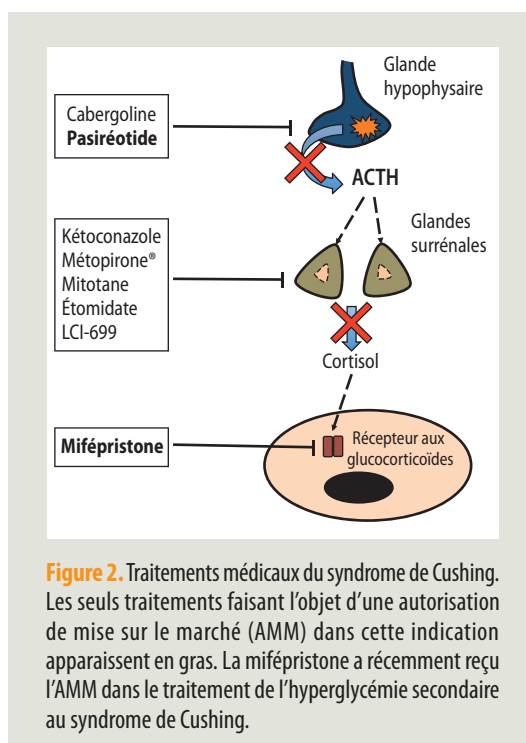


Figure 2. Traitements médicaux du syndrome de Cushing. Les seuls traitements faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication apparaissent en gras. La mifépristone a récemment reçu l'AMM dans le traitement de l'hyperglycémie secondaire au syndrome de Cushing.

le traitement, et le CLU était normalisé chez les 15 derniers patients (78,9%) [Biller *BM, 530-2, Endocrine Society 2014*]. Il est intéressant de noter que les 3 patients présentant les valeurs basales de CLU les plus élevées les avaient normalisées sous traitement.

Phéochromocytomes et paragangliomes : nouvelles recommandations internationales et présentations atypiques chez l'enfant

Bien que présentées sous l'égide de l'Endocrine Society, les nouvelles recommandations sur les phéochromocytomes et paragangliomes (P/PGL) font intervenir 12 signataires issus de 5 pays différents. Une consonance très internationale donc, qui a le mérite de souligner la volonté unanime d'harmoniser les pratiques pour ces tumeurs rares (7). Que retenir en quelques lignes ?

1. Quel dosage biochimique pour le diagnostic ?

La mesure des métanéphrines libres plasmatiques ou bien le dosage des métanéphrines urinaires fractionnées sur 24 heures rapporté à la créatininurie présentent à ce jour le meilleur résultat en termes de sensibilité/spécificité. La technique recommandée pour le dosage est celle de la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse. Dans les cas *borderline*, un test de suppression à la clonidine peut être envisagé.

2. Quelle imagerie proposer ?

Un examen d'imagerie se justifie lorsque les dosages biochimiques font suspecter un P/PGL. Si les dosages biochimiques le suggèrent, une tomodensitométrie sera réalisée en première intention à la recherche d'une tumeur, en raison de son excellente résolution spatiale aux différents étages (thoracique, abdominal et pelvien).

Quelques exceptions relèvent cependant d'une IRM : P/PGL métastatiques, PGL du cou et de la base du crâne, présence de clips chirurgicaux risquant de gêner l'interprétation du scanner, allergie au produit de contraste iodé, enfin tous les cas dans lesquels l'irradiation est dangereuse ou proscrite (enfant, femme enceinte, présence d'une mutation germinale nécessitant des examens d'imagerie répétés). Désormais, en cas de maladie métastatique avérée, le TEP au ^{18}F FDG doit être réalisé en priorité par rapport à la scintigraphie au ^{123}I -MIBG, laquelle est à réserver aux patients candidats à la radiothérapie métabolique par ^{131}I -MIBG ou aux patients à risque de développer une maladie métastatique (tumeur multifocale, grande taille initiale, récidive).

3. Quel dépistage génétique ?

Plus de 30 % des P/PGL sont actuellement liés à un syndrome génétique (figure 3). Un dépistage ciblé se justifie donc dans tous les cas, avec un screening orienté selon les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques (figure 4).

4. Quelle préparation médicale préopératoire ?

Tout patient doit être préparé médicalement au moins 7 à 14 jours avant chirurgie pour P/PGL, le premier choix se portant sur les alphabloqueurs. En parallèle, un régime hypersodé et une bonne hydratation seront prescrits, pour lutter contre l'hypovolémie efficace généralisée secondaire au flux de catécholamines circulantes avant chirurgie, mais aussi pour prévenir une éventuelle hypotension sévère après résection de la tumeur.

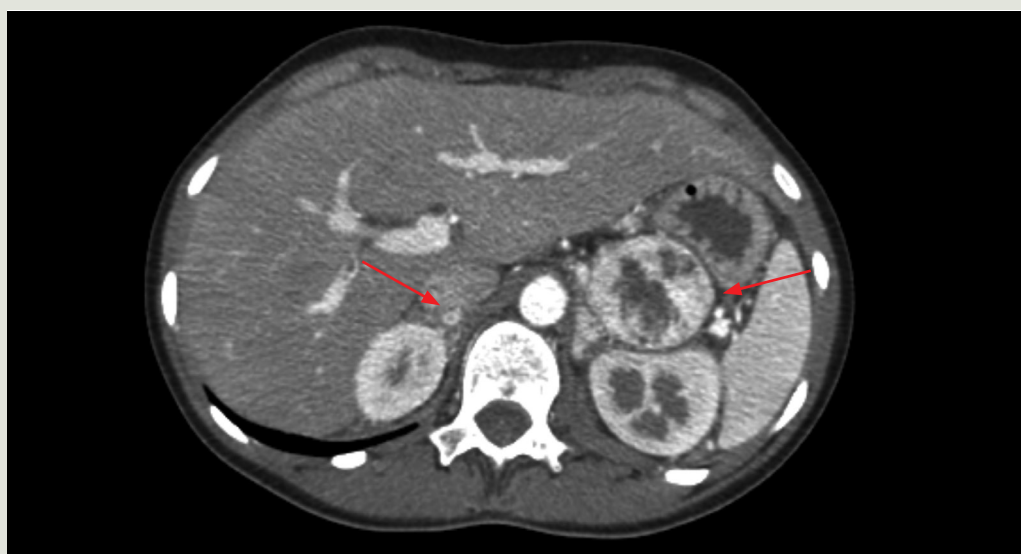


Figure 3. Phéochromocytomes bilatéraux diagnostiqués chez une patiente de 18 ans.

5. Quel geste chirurgical préconiser ?

La plupart des phéochromocytomes peuvent être opérés par chirurgie laparoscopique mini-invasive. Au-delà de 6 cm de grand axe ou en cas de tumeur invasive, ainsi que pour la plupart des paragangliomes (à l'exception des petites tumeurs facilement accessibles), un abord laparotomique est recommandé.

La mise à jour de ces recommandations aura également permis à H. Timmers (Nijmegen, Pays-Bas) de revenir sur certaines caractéristiques des phéochromocytomes pédiatriques et de les comparer à celles de l'adulte (*tableau*).

Pour conclure, la malignité d'un phéochromocytome se définit par l'existence de métastases synchrones ou métachrones; il n'existe actuellement aucun autre marqueur clinicobiologique permettant d'établir le diagnostic de malignité. En revanche, certains indicateurs sont utiles : une tumeur de plus de 10 cm a 5 fois plus de risques d'être maligne qu'une tumeur de 4 cm; une tumeur extra-surrénalienne a 3,6 fois plus de risques d'être maligne; enfin, l'existence d'une mutation du gène SDHB expose plus de 40 % des patients à développer un P/PGL malin.

Conclusion

Cette année encore, le congrès de l'Endocrine Society aura proposé un panel d'études mêlant approches cliniques, translationnelles ou purement fondamentales, comme cela fut le cas pour le syndrome de Cushing. La variété des sessions rapportées à Chicago aura renvoyé à chacun, clinicien et/ou chercheur, l'image de sa discipline dans une perspective à la fois globale et personnalisée, à l'image de la scène réfléchi par le Cloud Gate (Millennium Park) qui s'offre aux badauds qui le contemplant.

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. Beuschlein F, Fassnacht M, Assié G et al. Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 2014;370(11):1019-28.
2. Cao Y, He M, Gao Z et al. Activating hotspot L205R mutation in PRKACA and adrenal Cushing's syndrome. *Science* 2014;344(6186):913-7.
3. Assié G, Libé R, Espiard S et al. ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 2013;369(22):2105-14.

4. Faucz FR, Zilbermint M, Lodish MB et al. Macronodular adrenal hyperplasia due to mutations in an Armadillo Repeat Containing 5 (ARMC5) gene: a clinical and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):E1113-9.
5. Gagliardi L, Schreiber AW, Hahn CN et al. ARMC5 mutations are common in familial bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;jc20141265 [Epub ahead of print].

6. Bertagna X, Pivonello R, Fleseriu M et al. LC1699, a potent 11 β -hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter proof-of-concept study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(4):1375-83.
7. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):1915-42.

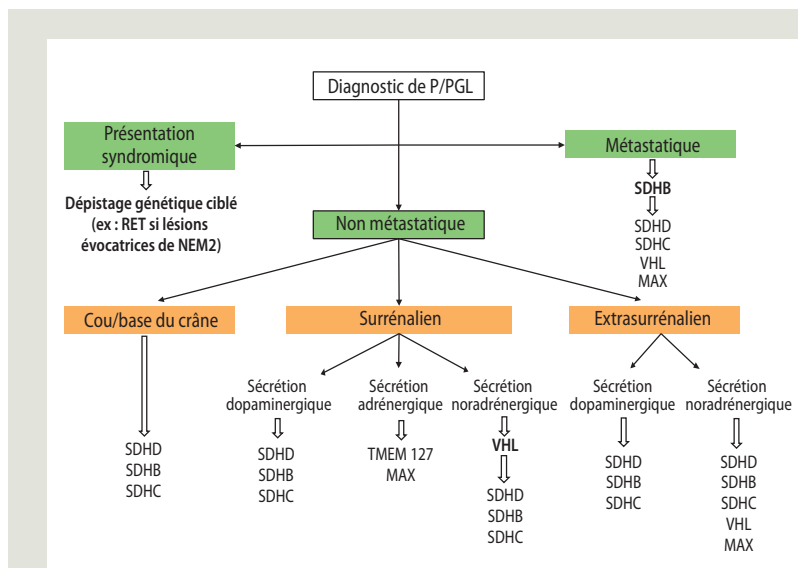


Figure 4. Algorithme décisionnel pour le dépistage génétique des phéochromocytomes/paragangliomes, tel que proposé lors du congrès de l'Endocrine Society (7). En gras, les gènes qui doivent être dépistés en priorité.

Tableau. Caractéristiques des phéochromocytomes de l'enfant.

Représentent 10 % de l'ensemble des P/PGL rencontrés

Pic d'incidence compris entre 10 et 13 ans

Volontiers révélés par une HTA permanente (70-90 % des cas contre 50 % chez l'adulte)

Symptomatologie parfois atypique : sueurs profuses, syndrome polyuropolydipsique, énurésie, nausées et vomissements (après l'exercice en particulier)

Bilatéraux dans 35 % des cas (12 % chez l'adulte)

Extrasurrénaux dans 49 % des cas (26 % chez l'adulte)

Malins dans 39 % des cas (25 % chez l'adulte)

Syndrome génétique (VHL ou SDH) dans 84 % des cas (40 % chez l'adulte)

Proportion plus importante de tumeurs sécrétant de la noradrénaline

HTA : hypertension artérielle ; P/PGL : phéochromocytomes et paragangliomes.